KALITSAL METABOLİK HASTALIKLAR

Temel Bilimlerden Klinik ve Gebelik Yönetimine



Editör:
Doç. Dr. Rulin DENİZ
Doç. Dr. M. Bora UZUNER
Dr. Öğr. Üyesi Alihan TIĞLI

yaz
yayınları

KALITSAL METABOLİK HASTALIKLAR

Temel Bilimlerden Klinik ve Gebelik Yönetimine

Editör

Doç. Dr. Rulin DENİZ

Doç. Dr. M. Bora UZUNER

Dr. Öğr. Üyesi Alihan TIĞLI

yaz yayınları

2026

yaz
yayınları

KALITSAL METABOLİK HASTALIKLAR

Temel Bilimlerden Klinik ve Gebelik Yönetimine

Editör: Doç. Dr. Rulin DENİZ

Doç. Dr. M. Bora UZUNER

Dr. Öğr. Üyesi Alihan TIĞLI

© YAZ Yayınları

Bu kitabın her türlü yayın hakkı Yaz Yayınları'na aittir, tüm hakları saklıdır. Kitabın tamamı ya da bir kısmı 5846 sayılı Kanun'un hükümlerine göre, kitabı yayınlayan firmanın önceden izni alınmaksızın elektronik, mekanik, fotokopi ya da herhangi bir kayıt sistemiyle çoğaltılamaz, yayınlanamaz, depolanamaz.

E_ISBN 978-625-8926-57-6

Ekim 2026 – Afyonkarahisar

Dizgi/Mizanpaj: YAZ Yayınları

Kapak Tasarım: YAZ Yayınları

YAZ Yayınları. Yayıncı Sertifika No: 73086

M.İhtisas OSB Mah. 4A Cad. No:3/3
İscehisar/AFYONKARAHİSAR

www.yazyayinlari.com

yazyayinlari@gmail.com

İÇİNDEKİLER

Amino Asit Metabolizması Bozukluklarında Gebelik Yönetimi: Fenilketonüri ve Akçaağaç Şurubu İdrar Hastalığı.....1
Alihan TIĞLI, Yasemin ERCAN DEĞİRMENCİ

Azot ve Organik Asit Metabolizması Bozukluklarında Gebelik Yönetimi: Üre Döngüsü Bozuklukları ve Organik Asidemiler 19
Oğuzhan KARAKOÇ, Yasemin ALBAYRAM

Enerji Metabolizması Bozukluklarında Gebelik Yönetimi: Yağ Asidi Oksidasyon Bozuklukları, Glikojen Depo Hastalıkları ve Mitokondriyal Hastalıklar.....34
Yakup BAYKUŞ, Nazlı ŞENER MERSİNLİ

Fenilketonüri: Epidemiyoloji, Patofizyoloji ve Genetik Temeller.....52
Sefer ÜSTEBAY

Fenilketonüride Tanı, Tedavi ve Yaşam Boyu İzlem 65
Döndü ÜLKER ÜSTEBAY

Gebelikte Kalıtsal Metabolik Hastalıkların Fetal Anatomik ve Fenotipik Yansımaları.....90
M. Bora UZUNER, Rulin DENİZ

Kalıtsal Metabolik Hastalıklarda Anestezi Yönetimi.....146
Hakan KARDAŞ

"Bu kitapta yer alan bölümlerde kullanılan kaynakların, görüşlerin, bulguların, sonuçların, tablo, şekil, resim ve her türlü içeriğin sorumluluğu yazar veya yazarlarına ait olup ulusal ve uluslararası telif haklarına konu olabilecek mali ve hukuki sorumluluk da yazarlara aittir."

AMİNO ASİT METABOLİZMASI BOZUKLUKLARINDA GEBELİK YÖNETİMİ: FENİLKETONÜRİ VE AKÇAAĞAÇ ŞURUBU İDRAR HASTALIĞI

Alihan TIĞLI[1]

Yasemin ERCAN DEĞİRMENCİ[2]

1. GİRİŞ

Amino asit metabolizması bozuklukları, gebelikte kalıtsal metabolik hastalıklar içinde klinik açıdan ayrı bir alt grup oluşturur; çünkü maternal biyokimyasal kontrol, fetusun potansiyel toksik amino asit düzeylerine maruziyetini doğrudan belirler. Fenilketonüri (PKU) ve akçaağaç şurubu idrar hastalığı (MSUD) bu grubun tipik örnekleridir. Temel obstetrik amaç, maternal-fetal beslenme yeterliliğini korurken fenilalanin veya dallı zincirli amino asitleri terapötik aralıkta tutmaktır.

Bu bölümde PKU ve MSUD için prekonsepsiyon danışmanlığı, antenatal izlem, doğum planlaması ve postpartum bakım hastalık odaklı bir çerçevede ele alınmaktadır. Geniş KMH yönetiminden farklı olarak vurgu; diyete uyum, tıbbi mamalar veya amino asit karışımları, hiperemezis veya doğum eylemi sırasında katabolizmanın hızlı düzeltilmesi ve sık amino asit izlemi üzerindedir. PKU'da ilk trimester fetal organogenez

[1] Dr. Öğr. Üyesi., Bandırma Onyedi Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, ORCID: 0000-0002-9404-4869.

[2] Dr. Öğr. Üyesi., Bandırma Onyedi Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, ORCID: 0009-0001-5591-7997.

açısından kritik iken, MSUD'de peripartum ve erken postpartum dönem lösin artışı ve ensefalopati açısından özellikle risklidir.

Olumlu sonuçlar; erken gebelik planlaması, hastaya özgü beslenme hedefleri, hızlı laboratuvar geri bildirimi, yazılı acil beslenme protokolleri ve obstetri, metabolizma, diyetisyenlik, neonatoloji, anestezi, genetik ve psikososyal bakım ekiplerinin koordinasyonuna bağlıdır.

2. GEBELİK ÖNCESİ DANIŞMANLIK VE METABOLİK HEDEFLERİN BELİRLENMESİ

Amino asit metabolizma bozukluklarında gebelik öncesi bakım, hamilelik planlanmadan önce başlamalıdır; zira erken embriyonik gelişim, ilk obstetrik muayeneden önce etkilenebilir. PKU'da, anneye bağlı PKU sendromunu önlemek için gebelik öncesinde fenilalanin düzeylerinin terapötik kontrolü altında olduğu belgelenmelidir. MSUD'da ise başlangıç lüsin toleransı, tiamine yanıt verme durumu ve hastanın BCAA kısıtlı bir rejimi takip etme yeteneği değerlendirilmelidir. Danışmanlık ziyareti, metabolik değerlendirme, beslenme eğitimi, psikososyal değerlendirme ve genetik danışmanlığı bir araya getirmelidir. Hastalar, gıdaları tartma, tıbbi formülleri kullanma, mide bulantısı veya atlanan öğünleri yönetme ve hastalık sırasında metabolik ekiple iletişime geçme konularında pratik talimatlara ihtiyaç duyar. Uygun olduğunda eşin test edilmesi, nüks riski danışmanlığı, prenatal tanı ve implantasyon öncesi genetik testler tartışılmalıdır (Gupta ve ark., 2025).

İlaç ve takviye değerlendirmesi, folik asit, demir, esansiyel yağ asitleri, hastalığa özgü amino asit karışımları ve yanıt veren MSUD alt tiplerinde tiamin gibi yardımcı tedavilere odaklanmalıdır. Kusma, aç kalma ve enfeksiyon, hastayı hızla katabolizma durumuna sürükleyebileceğinden, gebelik öncesinde yazılı bir acil durum beslenme planı hazırlanmalıdır.

3. ANTENATAL TAKİP

Doğum öncesi yönetim, fetal protein ihtiyaçları ile anne adayındaki metabolit toksisitesi arasında bir denge kurulmasına dayanır. Protein ihtiyacı hamilelik sırasında artar; ancak sınırlandırılmamış doğal protein alımı, PKU'da fenilalanin düzeylerini veya MSUD'da lösin ve diğer BCAA düzeylerini artırabilir (Elango & Ball, 2016; Guivarch ve ark., 2025). Bu nedenle, doğal protein alımı, amino asit karışımları, toplam enerji alımı ve mikro besin takviyeleri, gebelik süresince tekrar tekrar yeniden değerlendirilmelidir.

İlk trimester özel dikkat gerektirir. PKU'da organogenez, embriyonun fenilalanine maruz kalmaya karşı son derece hassas olduğu bir dönemde gerçekleşir; bu nedenle sık fenilalanin izlemesi ve hızlı beslenme düzenlemeleri gereklidir (Adams ve ark., 2023; Smith ve ark., 2025). MSUD'da mide bulantısı, kusma ve yetersiz besin alımı, endojen protein yıkımını artırabilir ve lösin düzeylerini yükseltebilir. Bu nedenle hiperemezis, antiemetikler, karbonhidrat içeren sıvılar ve mama alımında geçici değişiklikler yoluyla erken dönemde tedavi edilmelidir.

Serial fetal growth assessment is necessary because both undernutrition and metabolite toxicity may impair fetal growth. Laboratory monitoring should be frequent enough to guide dietary changes in real time; the frequency is highest during early pregnancy, intercurrent illness, dietary transitions, and the third trimester, when protein and energy requirements change quickly.

4. DOĞUM, DOĞUM SÜRECİ VE DOĞUM SONRASI YÖNETİM

Doğum ve doğum sonrası erken dönem, ağrı, açlık, kas aktivitesi, kan kaybı, uyku yoksunluğu ve emzirmenin katabolizmayı tetikleyebilmesi nedeniyle yüksek riskli

dönemlerdir. PKU ve MSUD hastalarında doğum planlarında sürekli enerji alımına öncelik verilmeli, uzun süreli açlık durumlarından kaçınılmalı, hastalığa özgü formüllerin kullanımına devam edilmeli ve laboratuvarla hızlı iletişim sağlanmalıdır.

Oral alım kesintiye uğradığında, proteolizi ve ketozu bastırmak amacıyla glikoz içeren intravenöz sıvıların verilmesine başlanmalıdır. Etkili ağrı kontrolü, katekolamin kaynaklı katabolizmayı azalttığı için bölgesel analjezi yararlıdır. MSUD'da, rahim involüsyonu ve emzirme protein döngüsünü artırdığından lösin düzeyleri yükselebileceğinden, ilk 72 saat boyunca ve belirli vakalarda doğum sonrası ilk 1–2 hafta boyunca ek dikkat gösterilmesi gerekir.

Annenin biyokimyasal kontrolü stabil olduğunda emzirme düşünülebilir, ancak bu durum aktif bir beslenme planlaması gerektirir. Hastaya net bir diyet reçetesi, laboratuvar programı, acil durum iletişim kanalı ve erken ayakta metabolik takip planı verilene kadar taburcu edilmemelidir.

5. AMİNO ASİT METABOLİZMASI BOZUKLUKLARINDA GEBELİĞİN YÖNETİMİ

5.1. Phenylketonuria (PKU)

PKU, fenilalanin hidroksilaz (PAH) eksikliğinden kaynaklanan otozomal resesif bir amino asit metabolizma bozukluğudur. Tedavi edilmezse PKU, kalıcı nörogelişimsel bozukluklara yol açar ve patojenik PAH varyantlarıyla ilişkilidir (Nielsen ve ark., 2023).

Gebelik öncesi planlama ve danışmanlık, PKU'lu kadınlar için gebelik yönetiminin temel taşlarıdır. Kanıtlar, yapılandırılmış gebelik öncesi bakımın sonucunda gerçekleşen

gebeliklerin, plansız gebeliklere kıyasla daha iyi metabolik kontrol ve daha olumlu bebek sonuçları sağladığını göstermektedir. Gebelik öncesi beslenme eğitimi ve gebelik planlaması alan kadınlar, bu tür bir hazırlık almayanlara kıyasla gebelik boyunca daha düşük fenilalanin konsantrasyonlarına ve daha az fetal malformasyon oranlarına sahiptir (Grohmann-Held ve ark., 2022; Konopka ve ark., 2024).

PKU hastaları için gebelik öncesi değerlendirmenin ana bileşenleri şunlardır:

- Düşük fenilalanin (Phe) diyetinin uygulanması, besin değerlerinin hesaplanması, menülerin tasarlanması ve alternatif protein kaynaklarının seçilmesine ilişkin ayrıntılı talimatları içeren beslenme eğitimi.
- Sıkı diyet rejimlerinin yarattığı psikososyal yük ve gebeliğin getirdiği ek stresle başa çıkma stratejilerini içeren psikolojik destek.
- Metabolizma uzmanı, diyetisyen, kadın doğum uzmanı, psikolog ve genetik danışman tarafından koordine edilen multidisipliner değerlendirme.
- Nöral tüp kusurları riskini azaltmak için günlük 400–800 µg folik asit takviyesi.

Bu önlemlerin alınmaması, planlanmamış gebelik ve yetersiz PKU yönetimi, fetal komplikasyon riskini önemli ölçüde artırabilir (Donarska ve ark., 2025). Bu çalışmanın bulguları, PKU'da annenin metabolik durumunu optimize etmek ve perinatal sonuçları iyileştirmek amacıyla sistematik, multidisipliner bir gebelik öncesi yaklaşım fikrini desteklemektedir.

Plasenta, aktif taşıyıcılar aracılığıyla fetüse Phe transferini kolaylaştırır. Sonuç olarak, fetal kandaki Phe konsantrasyonu, anne değerinin yaklaşık iki katına çıkar (Ugalde-Abiega ve ark.,

2023). Hamileliğin organogenez dönemi boyunca ve tüm hamilelik süresince 360 µmol/L'yi aşan aşırı anne Phe düzeyleri, maternal PKU sendromunun gelişmesiyle ilişkilidir. Bu sendrom, mikrosefali, konjenital kalp anomalileri, büyüme geriliği, yüz dismorfizmi ve zihinsel gerilik gibi bulgularla karakterizedir (Rohde ve ark., 2024). Gebelik süresince anne Phe düzeylerinin 120–360 µmol/L aralığında tutulması yoluyla popülasyon düzeyinde risk azaltımı sağlanabilir (Adams ve ark., 2023; Smith ve ark., 2025). Serum Phe düzeyleri sık sık değerlendirilir (genellikle haftada bir kez; ilk trimesterde ise haftada 2–3 kez). Bu, sapmaların hızlı bir şekilde tespit edilmesini ve ardından tedavinin ayarlanmasını sağlar (Smith ve ark., 2025).

Kişiye özel bir diyet rejimi, hastanın metabolik profiline ve gebelik yaşına titizlikle uyarlanmalıdır. Katabolizmanın neden olduğu plazma Phe konsantrasyonundaki artışları önlemek için, Phe içermeyen amino asit karışımlarının kullanımı yoluyla yeterli protein alımını sağlarken, yeterli toplam kalori alımının sürdürülmesi esastır (van Spronsen, 2011). Hem annenin kilo alımını hem de fetüsün büyümesini kolaylaştırmak amacıyla protein ihtiyacının yaklaşık %80–90'ı tıbbi gıdalar yoluyla karşılanır. Bu gebeliklerde yeterli kalori alımı önemlidir.

Besin alımının yetersiz olması, vücutta üretilen proteinin parçalanmasına yol açarken, aynı zamanda plazma Phe konsantrasyonlarını da artırır (Peat, 1993). Klinisyenler, ilk trimesterde görülen hiperemezisin hastanın diyet rejimine uyumuna olası etkilerini göz önünde bulundurmalıdır. Bu tür durumlarda, hedef Phe düzeylerini korumak için zenginleştirilmiş oral takviyeler veya antiemetik protokoller gibi alternatif beslenme stratejileri sunulmalıdır (Smith ve ark., 2025).

İlk 8 haftayı kapsayan bu kritik organogenez döneminde, optimal fetal sonuçları sağlamak için yakından ve sık izleme gereklidir. PHE düzeylerinin hedef aralıklar içinde tutulmasının,

konjenital anomalilerin görülme sıklığını azalttığı ve optimal fetal nörogelişimi desteklediği gösterilmiştir (Adams ve ark., 2023). Yakın izleme, hamile kadına özel düşük Phe beslenme programı ve gebelikle ilgili zorlukların proaktif yönetimi, PKU gebeliklerinde hem anneyi hem de fetüsü korumak için kanıta dayalı bir çerçeve sağlar. Anne ve fetüs sağlığını sağlamak için diyet önlemleri yoluyla PKU'nun metabolik kontrolünün sıkı bir şekilde düzenlenmesi zorunludur. Ugalde-Abiega ve ark., metabolik ihtiyaçların gebelik süresince değişime uğradığını ve bu nedenle diyet planının her trimesterde yeniden değerlendirilmesinin hayati önem taşıdığını vurgulamıştır (Ugalde-Abiega ve ark., 2023). Mevcut öneriler, günlük Phe alımının bireysel toleransa bağlı olarak 200–500 mg ile sınırlandırılması gerektiğini belirtmektedir. Bunun, Phe içermeyen amino asit karışımları ile karşılanan toplam protein ihtiyacının yaklaşık %80'ini oluşturduğu tahmin edilmektedir. Ayrıca, enerji ihtiyacının (ikinci trimesterde 200–250 kcal ve üçüncü trimesterde 450 kcal) düşük proteinli özel gıdalar ile yağ ve karbonhidrat kaynaklarının tüketimi yoluyla karşılanması önerilmektedir (Rohde ve ark., 2021; Smith ve ark., 2025). Standart amino asit formülleri genellikle temel vitamin ve mineralleri içerir. Bununla birlikte, hamilelik sırasında ek takviyelerin gerekli olduğu da aynı derecede önemlidir. Tavsiye edilen günlük folik asit alımı 400–800 µg, demir alımı 27–30 mg, kalsiyum alımı 1000–1300 mg ve DHA alımı 200–300 mg'dır (Rohde ve ark., 2021). Fenilalanin içermeyen karışımın üç ila dört öğüne yayılması, plazma Phe düzeylerindeki dalgalanmaları önlediği ve dolayısıyla katabolik artışları engellediği gösterilmiştir. Kişiye özel düşük Phe diyeti, yeterli kalori ve mikro besin desteği, sık kan Phe izlemesi ve multidisipliner desteği içeren bu bütüncül yaklaşım, gebelik sırasında PKU yönetiminde metabolik kontrolün sağlanmasının temelini oluşturur.

Sonuç olarak, anne katabolizmasını önlemek, terapötik Phe konsantrasyonlarını korumak ve yenidoğan sekellerini en aza indirmek için sıkı bir şekilde koordine edilmiş doğum sırası ve doğum sonrası strateji gereklidir. Doğuma giren kadınlar genellikle gebelik öncesi dönemden itibaren sıkı bir düşük Phe rejimine uymaktadır. Bu titiz beslenme yönetiminin, doğum ağırlığı ve baş çevresi açısından önemli iyileşmeler sağladığı gösterilmiştir (Gautiero ve ark., 2025; Pieczyńska & Łagowska, 2021). Oral veya enteral alımının kesintiye uğraması durumunda, kalori ihtiyacını karşılamak, ketozu bastırmak ve proteolizi sınırlamak amacıyla intravenöz dekstroz (örn. %10 glikoz) uygulaması önerilir. Bu, enerji dengesini sağlayacak ve doğum öncesi-sonrası dönemde aç kalmayı önleyecektir. Reçete edilen Phe içermeyen amino asit formülü, doğum öncesiyle aynı sıklıkta sürdürülmeli ve doğal protein düzeyleri ile sık yapılan Phe ölçümlerine göre ayarlanmalıdır. Standart obstetrik analjezi ve bölgesel anestezi kabul edilebilir olmakla birlikte, ameliyatla yapılan doğumlarda glikoz içeren sıvılar ve enteral beslenme derhal yeniden başlatılmalıdır. Doğum sonrası dönem, plasenta çıkarılması ve emzirmeye başlanması metabolik gereksinimleri değiştirebilir; bu nedenle, amino asit takviyesini ve doğal protein alımını ayarlamak için doğum sonrası dönemde Phe izlemesi sık sık yapılmalıdır (ilk hafta boyunca her 24-48 saatte bir). Anne sütü düşük düzeyde fenilalanin içerdiğinden ve annenin fenilalanin düzeylerinin hedef aralıkta kalması koşuluyla annenin diyet tedavisiyle uyumlu olduğundan, emzirme teşvik edilmelidir (Rice ve ark., 2023). Taburcu edilmeden önce, doğum sonrası rejime sorunsuz bir geçiş sağlamak için birkaç temel unsurun titizlikle planlanması esastır. Bunlar arasında kesin Phe hedefleri, belirlenen numune alma sıklığı, beslenme reçeteleri, hızlı laboratuvar raporlaması ve metabolik diyetisyen ile takip yer almaktadır.

5.2. Maple Syrup Urine Disease (MSUD)

MSUD'lu kadınlarda hamilelik, fetal ve anne sağlığını tehlikeye atabilecek katabolik krizleri önlemek için titiz bir gebelik öncesi danışmanlık, dallı zincirli amino asitlerin (BCAA) sıkı bir şekilde diyetle kontrol edilmesi ve sürekli metabolik izleme gerektirir. Gebe kalmadan önce hastalara genetik danışmanlık verilmeli ve mümkünse, etkilenen fetüsleri tespit etmek ve üremeyle ilgili kararlar konusunda bilgi sağlamak amacıyla prenatal tanı (örn. koryon villus örneklemesi veya amniyosentez) yapılmalıdır (Gupta ve ark., 2025).

Gebe kalma öncesi metabolik optimizasyon, MSUD'lu kadınlarda güvenli bir gebelik sağlamak için temel öneme sahiptir. Plazma lösin konsantrasyonları terapötik aralıkta (75–300 μmol/L) tutulmalıdır. Tiamin duyarlılığı doğrulanmalıdır; zira yüksek dozda B1 vitamini alımının, tiamin duyarlı alt tiplerde lösin toleransını artırdığı gözlemlenmiştir (Abadingo ve ark., 2021). Metabolik hastalık uzmanı, anne-fetal tıp hekimi, metabolik diyetisyen, neonatolog, anestezi uzmanı ve yoğun bakım uzmanından oluşan multidisipliner bir ekip, gebe kalma öncesi, gebelik ve doğum öncesi dönemler boyunca koordineli bakım sağlanması açısından hayati öneme sahiptir (Shakerdi ve ark., 2023).

MSUD'dan muzdarip hamile kadınlar, metabolik dekompansasyon riskinin yüksek olduğu üç dönemle karşı karşıya kalır. Bu dönemler şunlardır: mide bulantısı, kusma veya hiperemezisin kalori alımını sınırlayabileceği ilk trimester; yoğun kas aktivitesi ve kısıtlı oral alımın katabolik strese yol açtığı doğum ve doğum süreci; ve rahim involüsyonu ile östrojen ve progesterondaki ani düşüşün hızlı protein yıkımını tetiklediği doğum sonrası dönem. Hamilelik sırasında birincil tedavi adımı, kişinin kilosuna, boyuna ve plazma BCAA düzeylerine göre uyarlanmış, BCAA kısıtlı bir diyetin uygulanmasıdır. Lösin,

izolösin ve valin içermeyen formülasyonlar, BCAA konsantrasyonlarını terapötik aralıkta tutabilir ve böylece perioperatif ve doğum sonrası aşamalar boyunca güvenliği sağlayabilir (Takano ve ark., 2021). Tiamine duyarlı alt tipler, yüksek doz tiamin takviyesine olumlu yanıt gösterir. Bu takviye, lösin toleransını artırma potansiyeline sahip olmakla birlikte, aynı zamanda sıkı protein kısıtlaması gerekliliğini de azaltır (Upadia ve ark., 2025).

Hamilelik izlemenin temel ilkesi, BCAA düzeylerini normal aralıkta tutarken fetal büyümeyi desteklemek için protein alımını artırmaktır. Doğal protein toleransı genellikle ikinci trimesterden itibaren artar. Mevcut literatürde belgelenen rejimler, hamilelik öncesi ve ilk trimesterde 15-20 g/gün, ikinci trimesterde 20-30 g/gün ve üçüncü trimesterde 30-60 g/gün arasında değişmektedir. BCAA içermeyen sentetik formüller, toplam proteini takviye eder ve hamilelik sırasında 43-50 g/gün hedef protein alımını sağlar. Katabolizmayı önlemek için günlük kalori alımı 2000–2450 kcal/güne çıkarılmalıdır. Buna glikoz polimerleri, yağ takviyeleri ve düşük proteinli özel gıdaların verilmesi eşlik etmelidir (Abadingo ve ark., 2021).

Üçüncü trimesterde metabolik adaptasyonlar, insülin direnci durumunu tetikleyen ve katabolik bir aşamayı başlatan plasental hormonlar tarafından yönlendirilir. Bu aşamada, hızlı fetal büyümenin ihtiyaçlarını karşılamak için glikoz, yağ asitleri ve amino asitler harekete geçirilir (Bowman ve ark., 2021). Protein gereksinimleri kademeli olarak artar. Amino asitler plasenta üzerinden aktif olarak taşınır; dolayısıyla anne plazma konsantrasyonları genellikle azalırken fetal seviyeler yüksek kalır. Lösin gibi BCAA'lar plasentayı verimli bir şekilde geçer. Hamileliğin sonuna doğru, fetal plazmadaki lösinin büyük bir kısmı anne kan dolaşımından kaynaklanır (Guivarch ve ark., 2025). Hamile bir kişinin enerji ihtiyacı, tek bir hamilelik süresince günde yaklaşık 230–450 kcal artar. Hamilelik sırasında

glukoneogenezin hızlandığı bilinmektedir; gebeliğin ilerleyen aşamalarında annenin glikoz üretiminin yaklaşık yarısı fetüs tarafından kullanılır. Bu sürecin annenin açlık glikoz düzeylerini düşürdüğü gözlemlenmiştir (Bowman ve ark., 2021).

Hamile kadınlar, hamilelikleri boyunca folik asit, demir, çinko, selenyum, tiamin ve endikasyon olduğu durumlarda L-karnitin ile esansiyel yağ asitlerini almaya devam ederler. Plazma amino asitleri (Leu, Ile, Val ve alloisoleusin) her hafta izlenir. Buna karşın, kan gazları, ketonlar, toplam protein/albümin ve glikoz, doğum sırasında (her 4 saatte bir) ve doğumdan sonra en az 72 saat boyunca daha sık ölçülür. Doğum sonrası 9–10 gün boyunca kapsamlı izleme yapılır (Shakerdi ve ark., 2023). Bu sistematik yaklaşımın, fetal büyümeyi korurken üç yüksek riskli dönemi en aza indirdiği gösterilmiştir.

Doğum şekli (sezaryen veya vajinal) ne olursa olsun, doğum, tüm obstetrik, anestezi ve yenidoğan ekiplerinin hazır bulunduğu gündüz saatlerinde planlanmalıdır. Bu, gerektiğinde yoğun bakım veya diyaliz kaynaklarına hızlı erişimin sağlanmasını garanti eder. Bir dizi araştırma, epidural veya genel anestezi kullanımının, spinal anestezi uygulamasına kıyasla, doğuma devam etme kararı ile fiili doğum arasındaki zaman aralığını kısalttığını göstermiştir (Pečlin ve ark., 2024). Seçmeli vakalar için altın standart bölgesel anestezidir (kombine spinal-epidural), acil durumlarda ise genel anestezi düşünülmelidir. Epidural anestezi, yeterli ağrı yönetimini sağlayarak doğum sırasında hiperglisemi ve katabolizmanın önlenmesine katkıda bulunur (Pombo ve ark., 2025). Doğumdan yaklaşık altı saat önce %10 dekstroz infüzyonu başlatılmalı ve endikasyon varsa kalori desteği için %20 dekstroz infüzyonu başlatılmalıdır. Bebeğin doğumu öncesinde bir santral venöz kateterin yerleştirilmesinin, masif kanama durumlarında sıvıların, kan ürünlerinin veya diyalizin hızlı bir şekilde uygulanmasını kolaylaştırdığı gösterilmiştir (Wilson ve ark., 2025). Ayrıca, serebral ödem

riskini azaltmak için hipotonik solüsyonlardan kaçınılması ve yüksek protein yükü nedeniyle kan veya albümin transfüzyonlarının dikkatli bir şekilde kullanılması önerilmektedir. Şiddetli postpartum kanama vakalarında hemodiyalizin potansiyel gerekliliğinin kabul edilmesi zorunludur (Andre P. Schmidt & Jose Otavio C. Auler Jr, 2012). Postnatal beslenme bağlamında, intravenöz dekstroz yalnızca ilk 12-24 saat boyunca uygulanır; ardından berrak sıvılar ve BCAA içermeyen formül süt verilir. 2. ve 3. günlerde, oral alım yeterli görüleceğe kadar dekstroz bazlı hiperalimentasyonun devam ettirilmesiyle eşzamanlı olarak, doğal protein alımı 5 g'lık kademeli dozlarla başlatılır (Wilson ve ark., 2025). Doğumdan sonraki ilk iki ay boyunca emzirme teşvik edilmeli ve metabolik parametreler yakından izlenmelidir.

Tablo 1. Amino asit metabolizması bozukluklarında gebelik yönetimine yönelik pratik öneriler

Hastalık	Key Preventive Measures	Monitoring Focus
PKU	• Initiate a low-Phe diet before conception and maintain maternal plasma phenylalanine ≤ 360 µmol/L throughout pregnancy. • Use sapropterin (if responsive) and ensure adequate protein substitutes.	• Weekly (first trimester) and then bi-weekly plasma Phe levels to keep within target. • Serial fetal growth ultrasounds; monitor for congenital heart disease, microcephaly, and IUGR.
MSUD	• Strict avoidance of excess BCAA before and during pregnancy; adjust protein intake under dietitian supervision. • Provide emergency protocols for rapid IV dextrose infusion during catabolic stress.	• Frequent plasma BCAA (leucine, isoleucine, valine) measurements (weekly to monthly, depending on metabolic stability). • Monitor for maternal encephalopathy and fetal growth restriction.

6. MULTİDİSİPLİNER YAKLAŞIM VE KOMPLİKASYONLARIN ÖNLENMESİ

PKU ve MSUD için çok disiplinli model, biyokimyasal hedefler ve beslenme lojistiği üzerine odaklanmalıdır. Kadın doğum uzmanı anne-fetal durumu izlerken, metabolizma uzmanı ve diyetisyen doğal protein, tıbbi gıdalar, enerji alımı ve takviyeleri ayarlar. Yenidoğan beslenmesi ve taramaları hastalığa özgü planlama gerektirdiğinden, doğumdan önce neonatoloji ekibi bilgilendirilmelidir.

Diyet tedavisi zorlu bir süreç olduğundan ve tedaviye uyulmaması fetal sonucu etkileyebileceğinden, ruh sağlığı ve sosyal destek klinik açıdan önemlidir. Yazılı protokollerde hedef amino asit aralıkları, kan örnekleme sıklığı, laboratuvar raporlama yolları, kusma veya aç kalma durumlarının yönetimi ve doğum sırasında glikoz desteği tanımlanmalıdır. Bu yapı, katabolik stresin geç fark edilme olasılığını azaltır.

7. SONUÇ

PKU ve MSUD, gebelikte amino asit metabolizma bozukluklarının temel ilkesini ortaya koymaktadır: Anne adayının biyokimyasal kontrolü, fetüsün güvenliğinden ayrı düşünülemez. Gebelik, gebe kalmadan önce terapötik amino asit aralıklarına ulaşılması ve kişiye özel beslenme, sık izleme ve katabolik tetikleyicilere hızlı müdahale yoluyla bu aralıkların korunmasıyla başarılı bir şekilde sonuçlanabilir.

İlk trimester, doğum ve doğum sonrası erken dönem, en yoğun planlamayı gerektirir. PKU'da anne PKU sendromunun önlenmesi, fenilalaninin sıkı bir şekilde kontrol edilmesine bağlıdır; MSUD'da ise ensefalopati ve metabolik krizin önlenmesi, lösin ve diğer BCAA'ların hedef aralıklar içinde tutulmasına bağlıdır.

KAYNAKÇA

Abadingo, M. E., Abacan, M. A. R., Basas, J. R. U., & Padilla, C. D. (2021). Pregnancy in an adolescent with maple syrup urine disease: Case report. Molecular Genetics and Metabolism Reports, 27, 100745. https://doi.org/10.1016/j.ymgmr.2021.100745

Adams, A. D., Fiesco-Roa, M. Ó., Wong, L., Jenkins, G. P., Malinowski, J., Demarest, O. M., Rothberg, P. G., Hobert, J. A., & ACMG Therapeutics Committee. Electronic address: documents@acmg.net. (2023). Phenylalanine hydroxylase deficiency treatment and management: A systematic evidence review of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). Genetics in Medicine : Official Journal of the American College of Medical Genetics, 25(9), 100358. https://doi.org/10.1016/j.gim.2022.12.005

Bowman, C. E., Arany, Z., & Wolfgang, M. J. (2021). Regulation of maternal–fetal metabolic communication. Cellular and Molecular Life Sciences, 78(4), 1455–1486. https://doi.org/10.1007/s00018-020-03674-w

Donarska, J., Szablewska, A. W., & Wierzba, J. (2025). Maternal Phenylketonuria: Consequences of Dietary Non-Adherence and Gaps in Preconception Care—A Case Report. Journal of Clinical Medicine, 14(4), 1102. https://doi.org/10.3390/jcm14041102

Elango, R., & Ball, R. O. (2016). Protein and Amino Acid Requirements during Pregnancy. Advances in Nutrition, 7(4), 839S-844S. https://doi.org/10.3945/an.115.011817

Gautiero, C., Scala, I., Esposito, G., Coppola, M. R., Cacciapuoti, N., Fisco, M., Ruoppolo, M., Strisciuglio, P., Parenti, G., & Guida, B. (2025). The Light and the Dark Side of

Maternal PKU: Single-Centre Experience of Dietary Management and Emergency Treatment Protocol of Unplanned Pregnancies. Nutrients, 17(6), 1048. https://doi.org/10.3390/nu17061048

Guivarch, C., Wu, J., Lu, R., Grewal, J., Yu, G., Li, L.-J., Yang, J., Pang, W. W., Wang, D. D., Weir, N. L., Chen, Z., Tsai, M. Y., & Zhang, C. (2025). Longitudinal plasma amino acids during pregnancy and neonatal anthropometry: findings from the NICHD Fetal Growth Studies-Singleton Cohort. BMC Medicine, 23(1), 343. https://doi.org/10.1186/s12916-025-04146-3

Gupta, D., Bijarnia-Mahay, S., Kohli, S., Dubey, S., Thomas, D. C., Roy, P., Verma, J., Saxena, R., Verma, I. C., & Puri, R. D. (2025). Prenatal Diagnosis of Organic Acidemias – Experience from a Tertiary Care Hospital in India. Genetic Clinics, 18(2), 2–6. https://doi.org/10.4103/GENC.GENC_2_25

Konopka, A., Szczepaniak, Z., Wdowiak, N., Ziółkowska, D., Adamska, K., & Lissak, K. (2024). Phenylketonuria: A Comprehensive Review of Pathophysiology, Diagnosis, and Management Strategies. Quality in Sport, 18, 53878. https://doi.org/10.12775/QS.2024.18.53878

Langendonk, J. G., Roos, J. C., Angus, L., Williams, M., Karstens, F. P., de Klerk, J. B., Maritz, C., Ben-Omran, T., Williamson, C., Lachmann, R. H., & Murphy, E. (2012). A series of pregnancies in women with inherited metabolic disease. Journal of Inherited Metabolic Disease, 35(3), 419–424. https://doi.org/10.1007/s10545-011-9389-2

Nielsen, M. R., Jørgensen, C., Ahring, K., Lund, A. M., & Ørngreen, M. C. (2023). The impact of phenylalanine levels during pregnancy on birth weight and later

development in children born to women with phenylketonuria. Journal of Inherited Metabolic Disease, 46(4), 586–594. https://doi.org/10.1002/jimd.12600

Peat, B. (1993). Pregnancy Complicated by Maternal Phenylketonuria. Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology, 33(2), 163–165. https://doi.org/10.1111/j.1479-828X.1993.tb02384.x

Pečlin, P., Pavlica, M., Druškovič, M., Kavšek, G., Verdenik, I., & Pintarič, T. S. (2024). Effect of Anesthetic Modality on Decision-to-Delivery Interval and Maternal–Neonatal Outcomes in Category 2 and 3 Cesarean Deliveries. Journal of Clinical Medicine, 13(24), 7528. https://doi.org/10.3390/jcm13247528

Pieczyńska, J., & Łagowska, K. (2021). Maternal phenylketonuria: Newborn outcomes in women treated and not treated before pregnancy. Progress in Nutrition, 23(2). https://doi.org/10.23751/pn.v23i2.9787

Pombo, A., Guimarães, H., Araújo, A. M., Nunes, C. S., Cabido, H., & Lemos, P. (2025). Anesthesia and Postoperative Analgesia for Cesarean Section: A Retrospective Observational Study. Journal of Obstetric Anaesthesia and Critical Care, 15(1), 53–58. https://doi.org/10.4103/JOACC.JOACC_25_24

Rice, J., McNulty, J., O'Shea, M., Gudex, T., & Knerr, I. (2023). A Retrospective Chart Review and Infant Feeding Survey in the Irish Phenylketonuria (PKU) Population (2016–2020). Nutrients, 15(15), 3380. https://doi.org/10.3390/nu15153380

Rohde, C., Thiele, A. G., Baerwald, C., Ascherl, R. G., Lier, D., Och, U., Heller, C., Jung, A., Schönherr, K., Joerg-Streller, M., Luttat, S., Matzgen, S., Winkler, T.,

Rosenbaum-Fabian, S., Joos, O., & Beblo, S. (2021). Preventing maternal phenylketonuria (PKU) syndrome: important factors to achieve good metabolic control throughout pregnancy. Orphanet Journal of Rare Diseases, 16(1), 477. https://doi.org/10.1186/s13023-021-02108-5

Rohde, C., Thiele, A. G., Tomm, A., Lier, D., Eschrich, K., Baerwald, C., & Beblo, S. (2024). The Prevention of Maternal Phenylketonuria (PKU) Syndrome: The Development and Evaluation of a Specific Training Program. Nutrients, 16(23), 4111. https://doi.org/10.3390/nu16234111

Shakerdi, L. A., Gillman, B., Corcoran, E., McNulty, J., & Treacy, E. P. (2023). Organic Aciduria Disorders in Pregnancy: An Overview of Metabolic Considerations. Metabolites, 13(4), 518. https://doi.org/10.3390/metabo13040518

Sirrs, S., Hollak, C., Merkel, M., Sechi, A., Glamuzina, E., Janssen, M. C., Lachmann, R., Langendonk, J., Scarpelli, M., Ben Omran, T., Mochel, F., & Tchan, M. C. (2015). The Frequencies of Different Inborn Errors of Metabolism in Adult Metabolic Centres: Report from the SSIEM Adult Metabolic Physicians Group (pp. 85–91). https://doi.org/10.1007/8904_2015_435

Smith, W. E., Berry, S. A., Bloom, K., Brown, C., Burton, B. K., Demarest, O. M., Jenkins, G. P., Malinowski, J., McBride, K. L., Mroczkowski, H. J., Scharfe, C., & Vockley, J. (2025). Phenylalanine hydroxylase deficiency diagnosis and management: A 2023 evidence-based clinical guideline of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). Genetics in Medicine, 27(1), 101289. https://doi.org/10.1016/j.gim.2024.101289

Takano, C., Ishige, M., Ogawa, E., Nagano, N., Morohashi, T., Okahashi, A., Kawakami, K., Komatsu, A., Kawana, K., Urakami, T., & Morioka, I. (2021). Nutrient management in the intrapartum period in maternal maple syrup urine disease. Molecular Genetics and Metabolism Reports, 26, 100711. https://doi.org/10.1016/j.ymgmr.2021.100711

Ugalde-Abiega, B., Stanescu, S., Belanger, A., Martinez-Pardo, M., & Arrieta, F. (2023). New challenges in management of phenylketonuria in pregnancy: a case report. Journal of Medical Case Reports, 17(1), 465. https://doi.org/10.1186/s13256-023-04209-0

Upadia, J., Crivelly, K., Noh, G., Smith, J., & Andersson, H. C. (2025). Thiamine-Responsive Maple Syrup Urine Disease Missed by Newborn Screen: A Case Report. https://doi.org/10.2139/ssrn.5224723

Wilson, R. D., Monks, D. T., Sharawi, N., Bamber, J., Panelli, D. M., Sauro, K. M., Shah, P. S., Muraca, G. M., Metcalfe, A., Wood, S. L., Jago, C. A., Daly, S., Blake, L. E. A., Macones, G. A., Caughey, A. B., Sultan, P., & Nelson, G. (2025). Guidelines for antenatal and preoperative care in cesarean delivery: Enhanced Recovery After Surgery Society recommendations (part 1)—2025 update. American Journal of Obstetrics and Gynecology. https://doi.org/10.1016/j.ajog.2025.01.014

AZOT VE ORGANİK ASİT METABOLİZMASI BOZUKLUKLARINDA GEBELİK YÖNETİMİ: ÜRE DÖNGÜSÜ BOZUKLUKLARI VE ORGANİK ASİDEMİLER

Oğuzhan KARAKOÇ[1]

Yasemin ALBAYRAM[2]

1. GİRİŞ

Üre döngüsü bozuklukları (UCD) ve organik asidemiler (OA), gebeliğe bağlı katabolik stresin hızlı biçimde hiperammonemi, metabolik asidoz, ensefalopati ve sekonder organ disfonksiyonunu tetikleyebildiği toksik metabolit birikimi ile karakterize kalıtsal metabolik hastalıklardır. Bu hastalıkların yönetimi amino asit toksisitesi bozukluklarından farklıdır; temel klinik öncelik akut krizi önlemek ve biyokimyasal instabilite geliştiğinde hızlı detoksifikasyon sağlamaktır.

Bu bölümde UCD ve OA için prekonsepsiyonel risk değerlendirmesi, antenatal izlem, doğum planlaması ve postpartum takip odaklı olarak sunulmaktadır. Yönetimin temel bileşenleri uzun süreli açlıktan kaçınma, kusma ve enfeksiyonun erken tedavisi, kontrollü protein alımı, yüksek karbonhidratlı enerji desteği, hastalığa özgü azot bağlayıcı tedaviler veya kofaktörler ve yazılı acil eskalasyon yollarıdır.

[1] Op.Dr. Bandırma Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, ORCID: 0000-0001-7918-4524.

[2] Op.Dr. Bandırma Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, ORCID: 0009-0009-5002-3044.

Metabolik kötüleşme saatler içinde gelişebileceğinden gebelik, hızlı amonyak ve kan gazı ölçümü, yoğun bakım erişimi, anestezi desteği, metabolizma uzmanlığı ve neonatal metabolik planlama olan merkezlerde izlenmelidir. Postpartum ilk 72 saat özellikle hassas bir dönemdir ve yapılandırılmış gözetim gerektirir.

Anahtar kelimeler: gebelik, üre döngüsü bozuklukları, organik asidemiler, hiperammonemi, metabolik asidoz, katabolizma, azot bağlayıcı tedaviler, acil protokol.

2. GEBELİK ÖNCESİ RİSK DEĞERLENDİRMESİ VE ACİL DURUM PLANLAMASI

Gebelik öncesi değerlendirmede, daha önceki dekompansasyon atakları, nörolojik sekeller, karaciğer fonksiyonu, böbrek fonksiyonu, beslenme durumu, ilaç maruziyeti ve hastanın "hastalık günü kurallarını" uygulayabilme yeteneği belgelenmelidir. Şüphelenilen bozukluğa göre, başlangıç düzeyinde amonyak, glutamin, plazma amino asitleri, karaciğer enzimleri, elektrolitler, kan gazı parametreleri, anyon açığı, asilkarinitler, idrarda organik asitler ve karnitin durumu değerlendirilmelidir.

Gebe kalma öncesi en önemli çıktı, yazılı bir acil durum planıdır. Bu plan, oral protein alımının ne zaman azaltılması veya geçici olarak durdurulması gerektiğini, yüksek karbonhidrat alımına veya intravenöz dekstroz uygulamasına ne zaman başlanması gerektiğini, hangi ilaçların devam ettirilmesi gerektiğini, amonyak veya kan gazlarının ne zaman kontrol edilmesi gerektiğini ve yoğun bakım veya ekstrakorporeal detoksifikasyonun ne zaman düşünülmesi gerektiğini belirtmelidir.

Genetik danışmanlık, tekrarlama riski, otozomal resesif bozukluklar için eşin taşıyıcı testi, prenatal tanı ve uygun olduğunda implantasyon öncesi genetik testleri ele almalıdır (Pinho ve ark., 2022; Gupta ve ark., 2025). Valproat veya net bir endikasyonu olmayan yüksek doz kortikosteroidler dahil olmak üzere potansiyel olarak zararlı ilaçlar, gebelik öncesinde gözden geçirilmelidir (Feigenbaum ve ark., 2022).

3. ANTENATAL YÖNETİM

Doğum öncesi bakım, ortaya çıkmış bir krize tepki vermekten ziyade katabolizmayı önlemeyi amaçlamalıdır. Sık öğünler, yatmadan önce karbonhidrat alımı, yeterli kalori ve dikkatle ayarlanmış protein alımı çok önemlidir. Mide bulantısı, kusma, enfeksiyon, yetersiz beslenme veya işlem öncesi oruç sırasında, endojen protein yıkımını önlemek için erken dönemde karbonhidrat içeren sıvılar ve güvenli antiemetikler kullanılmalıdır (Sysák ve ark., 2022).

İzleme sıklığı, gebelik yaşı ve klinik dengesizlikle birlikte artırılmalıdır. UCD takibinde amonyak, glutamin, karaciğer fonksiyonu, elektrolitler, pH ve amino asit profilleri öncelikli olmalıdır. OA takibinde ise asit-baz dengesi, anyon açığı, organik asitler, asilkarnitinler, karnitin, karaciğer ve böbrek fonksiyonu ile klinik olarak endike olduğunda amonyak yer almalıdır. Fetal büyüme izlemi, annenin metabolik stabilitesi ile entegre edilmelidir.

Hamilelik sırasında protein ihtiyacı artar, ancak protein alımının artırılması dikkatli ve kişiye özel olarak yapılmalıdır. UCD'lerde, enzim bozukluğuna ve klinik kontrole bağlı olarak L-arginin veya L-sitrulin ve azot tutucu tedavi gerekebilir (Sysák ve ark., 2022). OA'larda ise, endikasyon olduğunda karnitin ve vitamin B12 veya biotin gibi hastalığa özgü kofaktörler optimize edilmelidir (Gupta ve ark., 2025).

4. DOĞUM, DOĞUM SÜRECİ VE POST PARTUM YÖNETİM

Doğum, metabolik stabilite sağlandığı sırada, obstetrik, anestezi, metabolik, laboratuvar, yenidoğan ve yoğun bakım kapasitesine sahip bir merkezde planlanmalıdır. Aç kalma süresi en aza indirilmelidir; karbonhidrat alımı veya intravenöz dekstroz, doğum, sezaryen veya oral alımı kesintiye uğratabilecek herhangi bir invaziv işlemden önce başlatılmalıdır (Sysák ve ark., 2022).

Doğum sırasındaki plan, seri glikoz değerlendirmelerini, UCD'ler için amonyak ölçümünü, OA'lar için kan gazı veya asit-baz değerlendirmesini, nörolojik gözlemi ve metabolik asidoz endişesi olduğunda laktat içeren solüsyonlardan kaçınılmasını içermelidir. Erken epidural analjezi, katekolamin kaynaklı katabolizmayı azaltabilir; buna karşın genel anestezi, metabolik stresi en aza indiren ajanlar ve glikoz desteği ile planlanmalıdır (Haidl ve ark., 2021; Lattermann ve ark., 2003).

Doğum sonrası dönem, birçok hasta için en yüksek riskli dönemdir; çünkü rahim involüsyonu, emzirme, uyku yoksunluğu, besin alımındaki azalma ve enfeksiyon riski, protein yıkımını artırır. İlk 72 saatte yoğun biyokimyasal izleme, yüksek kalorili karbonhidrat desteği, proteinin kademeli olarak yeniden verilmesi ve yoğun bakıma sevk için net kriterler gereklidir (Dhurwe ve ark., 2024).

5. AZOT VE ORGANİK ASİT METABOLİZMA BOZUKLUKLARINDA GEBELİĞİN YÖNETİMİ

5.1. Üre Döngüsü Bozuklukları (UCD'ler)

Üre döngüsü bozuklukları (UCD) olan kadınlara yönelik gebelik öncesi danışmanlık, şu hedefleri içermelidir:

katabolizmanın ve hiperamonyeminin önlenmesi; anne-fetus beslenmesinin optimize edilmesi; metabolik tetikleyicilerin saptanması ve yönetimi; ve bir acil durum planının oluşturulması (Pinho ve ark., 2022). Klinik değerlendirme, önceki dekompansasyon vakalarını, bilinen tetikleyicileri ve nörobilişsel durumun değerlendirilmesini içeren kapsamlı bir öykü ile başlar. Obezite veya karaciğer hastalığı gibi komorbiditeler de değerlendirilir (Stepien ve ark., 2024). Biyokimyasal tarama, açlık plazma amonyak (hedef: <35–50 µmol/L), glutamin, karaciğer enzimleri ve kronik azot yükünü değerlendirmek için kullanılan kapsamlı bir plazma amino asit profilinin değerlendirilmesini içerir. Gebelik öncesi valproik asit, yüksek doz kortikosteroidler veya kemoterapötik ilaçlara maruz kalma sınırlandırılmalı ve güvenli antiemetikler veya antikonvülsanlar (örn. levetirasetam, lamotrigin) reçete edilmelidir (Feigenbaum ve ark., 2022). Genetik danışmanlığın amacı, özellikle anne riskine vurgu yaparak risk tahminleri sunmaktır. OTC eksikliği gibi durumlarda, erkek fetüslerde ciddi fenotipler görülebileceğinden, monogenik bozukluklar için implantasyon öncesi genetik test (PGT-M) veya prenatal tanı düşünülebilir. Pinho ve ark.nın gösterdiği gibi, otozomal resesif UCD'lerde eşin taşıyıcı testi ve tekrarlama riski danışmanlığı gereklidir (Pinho ve ark., 2022).

Metabolik optimizasyon, yüksek karbonhidratlı, kalori açısından yeterli ve düşük yükte doğal protein alımına dayalı bir diyete dayanır; esansiyel amino asit karışımları veya L-arginin/L-sitrülin takviyeleri, spesifik enzim eksikliğine göre kişiye özel olarak ayarlanır. Hamilelikle ilgili veriler sınırlı olmasına rağmen (Sysák ve ark., 2022), azot tasarrufu sağlayan tedavi (sodyum benzoat, sodyum fenilbutirat veya gliserol fenilbutirat), kişiye özel dozlar ve sodyum yükü izlemesi ile başlatılabilir.

Gebelik takibi yapılan UCD hastaları için, birinci ve ikinci trimesterde her 4-6 haftada bir, üçüncü trimesterde ise her 1-2

haftada bir kontrol muayenesi yapılması önerilir. Bu muayeneler laboratuvar testlerini içermelidir. Plazma amonyak, glutamin, karaciğer fonksiyon testleri, elektrolitler, arteriyel kan gazları/pH ve tam plazma amino asit profilinin izlenmesi tavsiye edilir. Amonyakta akut bir artış kritik öneme sahiptir; çünkü bu durum, enfeksiyon, açlık veya ilaç kullanımı gibi tetikleyici faktörlerin tespit edilmesini ve erken metabolik müdahalenin uygulanmasını gerektirir (Raven ve ark., 2023). Katabolizmayı bastırmak için sık öğünler ve ara öğünler önerilir; gece saatlerinde karbonhidrat açısından zengin ara öğünlere ağırlık verilmelidir. Hiperemezis gravidarum vakalarında, sıvı replasmanı ve %10-20 dekstroz (± lipit emülsiyonları) ile intravenöz tedavi uygulanmasının yanı sıra, ondansetron veya doksilamin-piridoksin gibi güvenli bir antiemetik ilacın kullanılması tavsiye edilir. Fetal büyümenin ihtiyaçlarını karşılamak için, yan etkileri en aza indirgenmiş doğal proteinler, üç aylık aralıklarla artan dozlarda verilmelidir. Spesifik bir enzim eksikliği tespit edilirse, sağlıklı fetal gelişim için L-arginin veya L-sitrülin takviyesi de gereklidir (Sysák ve ark., 2022).

Preeklampsiyi veya kalp aşırı yükünü önlemek için, sodyum seviyeleri ve sıvı dengesi dikkatle izlenerek sodyum benzoat, sodyum fenilbutirat veya gliserol fenilbutirat ile tedavi önerilir. Enfeksiyonların tetikleyici rol oynadığı gösterildiğinden, bu enfeksiyonlar derhal tedavi edilmelidir. Aç kalma süreleri sınırlandırılmalı ve açık bir endikasyon olmadığı sürece yüksek doz kortikosteroidlerden kaçınılmalıdır (Bélanger-Quintana ve ark., 2022). Fetal izleme sırasında standart obstetrik izleme devam ettirilebilir. Komplikasyonların erken saptanmasını kolaylaştırmak için seri fetal büyüme izlemesi, annenin metabolik stabilitesi ile koordine edilmelidir (Sysák ve ark., 2022).

Mümkünse, doğumun metabolik stabilite döneminde ve metabolik, obstetrik, anestezi ve yoğun bakım ekipleriyle

donatılmış bir merkezde planlanması esastır (Feigenbaum ve ark., 2022). Bu strateji, anne ölümlerini önlemek açısından hayati önem taşır. Doğumdan önceki gece hafif bir karbonhidratlı atıştırmalık ve gece boyunca karbonhidrat içeren bir içecek verilmesi ile açlık süresi en aza indirilir. Doğumdan veya herhangi bir invaziv işlemden en az 30 dakika önce, sürekli serum glikoz izlemi eşliğinde %10 dekstroz intravenöz infüzyonu başlatılır. Oral alım mümkün olmadığında, sodyum benzoat, sodyum fenilbutirat veya gliserol fenilbutirat gibi azot tutucu ajanlar intravenöz olarak verilebilir. Preeklampsi veya kalp yetmezliğini önlemek için sodyum yükü ve sıvı dengesinin izlenmesi gereklidir. Ayrıca, metabolik asidozu kötüleştirebileceğinden laktat içeren solüsyonlardan kaçınılması tavsiye edilir (Sysák ve ark., 2022). Erken epidural analjezi, katabolizmaya neden olan katekolamin dalgalanmalarını azalttığı için tercih edilir. Genel anestezi kaçınılmaz olduğunda, kısa etkili ajanların kullanılması esastır. Hem indüksiyon hem de uyanma sırasında glikoz infüzyonu sürdürülmeli ve normotansiyon ile normogliseminin korunması hayati önem taşır (Haidl ve ark., 2021; Lattermann ve ark., 2003). Mümkün olduğunda doğum sırasında arteriyel amonyak ve glikoz düzeyleri düzenli olarak ölçülmelidir. Ayrıca, nörolojik durum dikkatle izlenmelidir. Doğumdan sonraki ilk 72 saat kritik öneme sahiptir; bu nedenle amonyak düzeyleri her 6-12 saatte bir kontrol edilmelidir. Yüksek kalorili karbonhidrat desteği gereklidir ve katabolizma kontrol altına alındığında düşük dozda protein verilmesine yeniden başlanmalıdır (Dhurwe ve ark., 2024). Emzirme, annenin metabolik kontrolüne göre bireysel olarak ayarlanmalıdır (Feigenbaum ve ark., 2022).

5.2. Organik Asidemiler (OA)

Organik asidemi (OA) hastası kadınlara yönelik doğum öncesi danışmanlık, genotip bilgilerine dayalı ve multidisipliner bir yaklaşımla yürütülmeli ve metabolik stabilite sağlandıktan

sonra başlatılmalıdır. Genetik değerlendirme temel öneme sahiptir; OA'ların çoğu otozomal resesif olduğundan, probandda patojenik varyantların saptanması, taşıyıcı testlerinin yapılmasına, nüks riskinin doğru bir şekilde değerlendirilmesine ve erken prenatal tanı ile doğal gebelik ya da IVF ile preimplantasyon genetik testleri arasında bilinçli bir seçim yapılmasına olanak tanır (Gupta ve ark., 2025; Smeets ve ark., 2023).

Temel risk sınıflandırması, kapsamlı bir klinik muayene ve hedefe yönelik laboratuvar değerlendirmelerini gerektirir. OA'lar için değerlendirme, asit-baz dengesini, anyon açığını, plazma amino asitlerini, asil karnitinleri, idrarda organik asitleri, toplam karnitini, karaciğer ve böbrek fonksiyonlarını ve hematolojik profili içerir; bu bulgular, metabolik dekompansasyonu ve ikincil karnitin tükenmesine yönelik eğilimi yansıtır (Gupta ve ark., 2025).

Gebe kalmadan önce metabolik optimizasyon sağlanmalıdır. OA danışmanlığı, hastalık günü kurallarına uyumu, uzun süreli oruçtan kaçınmayı, esansiyel amino asit yeterliliğini sağlamak için kişiye özel protein kısıtlamasını ve endikasyon olduğu durumlarda karnitin takviyesini içerir. Hamilelik takibi sırasında dekompansasyonu önlemeye yönelik planlar, hamilelikten önce hazır hale getirilmelidir (Gupta ve ark., 2025). Kilo optimizasyonu ve mikro besin eksikliklerinin giderilmesi önerilmektedir. Risk iletişimi, anne ve fetüsle ilgili tüm konuları kapsamalıdır. Aileler, OA'larda metabolik dengesizlik ve yenidoğan dekompansasyonu nedeniyle artan düşük veya erken kayıp riski konusunda bilgilendirilmelidir (Gupta ve ark., 2025; Smeets ve ark., 2023).

İlk trimesterde erken izleme, mide bulantısı/kusma veya eşlik eden hastalıklar için hızlı müdahale yolları ve anne-fetus tıbbı, metabolik genetik, beslenme ve anestezi ekipleri arasındaki

koordineli bakımın ana noktaları ana hatlarıyla belirtilmelidir. Gebe kalma, metabolizmanın kontrol altında olduğu belgelenmiş dönemlerde planlanmalı ve euglikemiyi sürdürmek ve katabolizmayı önlemek için net doğum sırası protokolleri uygulanarak dekompansasyon riski en aza indirilmelidir (X. Li ve ark., 2025; Zou ve ark., 2024).

Beslenme yönetimi, yeterli kalori alımını sağlayarak, hastalığa özgü metabolik formüller sunarak ve endikasyon olduğunda B12 vitamini, biotin ve karnitin gibi kofaktörleri takviye ederek katabolizmayı önlemeyi amaçlamalıdır (L. Lu ve ark., 2025). Obstetrik izleme, fetal büyüme ve anatomi için seri ultrasonografinin yanı sıra anne kan basıncı, glikoz toleransı, asit-baz dengesi, karaciğer/böbrek fonksiyonu, amonyak ve karnitin profilinin izlenmesini içermelidir.

Doğum planlamasında açlık süresi en aza indirilmeli, doğum sırasında veya cerrahi doğumda intravenöz dekstroz hazır bulundurulmalı ve eşlik eden hastalıklar erken tedavi edilmelidir. Doğum sonrası dönemde, klinisyenler annenin metabolik dengesini ve beslenme durumunu yeniden değerlendirmelidir; çünkü emzirme, annenin enerji harcamasını artırır ve kalori alımı ile kilo eğilimlerinin dikkatli bir şekilde izlenmesini gerektirebilir (Giouleka ve ark., 2024; Ohene-Agyei ve ark., 2024).

Tablo 1. Azot ve organik asit metabolizma bozuklukların gebelik takibimde pratik öneriler

	Temel Önleyici Yaklaşımlar	İzlem Odağı
UCD	Sürekli azot tutucu tedavi ve oruç tutmaktan veya katabolik tetikleyicilerden (enfeksiyon, doğum) kaçınma. Genetik riskle ilgili gebe kalma öncesi danışmanlık, özellikle OTC eksikliği olan erkekler için.	Seri plazma amonyak ve amino asit profilleri (her trimesterde ve eşzamanlı hastalıklar sırasında). Hiperammonemi atakları, özellikle doğum sonrası dönem için sıkı obstetrik izleme.
OA	Hastalık, doğum veya doğum sonrası dönemlerde acil damardan dekstroz uygulamasıyla birlikte yüksek karbonhidratlı, kişiye özel protein stratejisi. Uzun süreli açlıktan kaçının ve hastalık günlerine ilişkin kurallara uyun. Gerekli görüldüğü durumlarda yeterli miktarda B12 vitamini ve karnitin takviyesi sağlanmalıdır.	Plazmada organik asit ve amonyak düzeylerinin düzenli olarak izlenmesi; metabolik asidoz açısından izleme. Asit-baz dengesi, anyon açığı, asilkarinitler, karaciğer/böbrek fonksiyonları ve karnitin profilinin izlenmesi. Fetal büyüme taramaları ve yenidoğan metabolik taraması.

6. MULTİDİSİPLİNER YAKLAŞIM VE KOMPLİKASYONLARIN ÖNLENMESİ

UCD'ler ve OA'lar için çok disiplinli model, bir acil durum müdahale ağı gibi işlev görmelidir. Obstetrik, zamanlamayı ve fetal izlemeyi koordine eder; metabolik tıp, biyokimyasal eşik değerleri ve detoksifikasyon stratejilerini belirler; diyetetik, kalori ve protein reçetelerini yönetir; anestezi, açlık süresini ve katabolik stresi en aza indirir; neonatoloji ise yenidoğan taraması ve beslenme süreçlerini hazırlar..

Pratik bir yazılı protokol, kusma, enfeksiyon, besin alımında azalma, doğum, doğum sonrası kanama, zihinsel durum değişikliği, metabolik asidoz veya amonyak düzeyinde artış durumlarında atılması gereken acil adımları belirtmelidir. Bu hasta grubunda laboratuvar testlerine hızlı erişim zorunludur; gecikmeler, geri dönüşümlü biyokimyasal dengesizliğin nörolojik hasara dönüşmesine yol açabilir.

7. SONUÇ

UCD'lerde ve OA'larda gebelik, tedavi yaklaşımı kriz önleme odaklı olarak planlandığında en güvenli şekilde ilerler. Başlıca tehditler arasında hiperamonyemi, metabolik asidoz, nörolojik durumun kötüleşmesi ve katabolizmanın tetiklediği ikincil organ fonksiyon bozuklukları yer alır.

Başarılı bir bakım, gebelik öncesi acil durum planlaması, her trimester için özel biyokimyasal izleme, tetikleyici faktörlerin erken tedavisi, doğum sırasında glikoz desteği ve doğum sonrası erken dönemde yoğun izleme gerektirir. Yazılı müdahale protokolleri ve çok disiplinli hazırlık, anne ve yenidoğan sonuçlarını korumak açısından hayati önem taşır.

KAYNAKÇA

Bélanger-Quintana, A., Arrieta Blanco, F., Barrio-Carreras, D., Bergua Martínez, A., Cañedo Villarroya, E., García-Silva, M. T., Lama More, R., Martín-Hernández, E., López, A. M., Morales-Conejo, M., Pedrón-Giner, C., Quijada-Fraile, P., Stanescu, S., & Casanova, M. M.-P. (2022). Recommendations for the Diagnosis and Therapeutic Management of Hyperammonaemia in Paediatric and Adult Patients. Nutrients, 14(13), 2755. https://doi.org/10.3390/nu14132755

Dhurwe, R., Karna, S. T., Trivedi, S., & Sharma, J. P. (2024). Isolated Hyperammonemia Presenting as Postpartum Coma in a Parturient with Undiagnosed Urea Cycle Disorder: A Case Report. Indian Journal of Critical Care Case Report, 3(6), 165–168. https://doi.org/10.5005/jp-journals-11006-0142

Feigenbaum, A., Lamale-Smith, L., & Weinstein, L. (2022). Considerations for prenatal and postpartum management of a female patient with ornithine transcarbamylase deficiency. Molecular Genetics and Metabolism Reports, 33(Suppl 1), 100894. https://doi.org/10.1016/j.ymgmr.2022.100894

Giouleka, S., Tsakiridis, I., Kostakis, N., Boureka, E., Mamopoulos, A., Kalogiannidis, I., Athanasiadis, A., & Dagklis, T. (2024). Postnatal Care: A Comparative Review of Guidelines. Obstetrical & Gynecological Survey, 79(2), 105–121. https://doi.org/10.1097/OGX.0000000000001224

Gupta, D., Bijarnia-Mahay, S., Kohli, S., Dubey, S., Thomas, D. C., Roy, P., Verma, J., Saxena, R., Verma, I. C., & Puri, R. D. (2025). Prenatal Diagnosis of Organic Acidemias – Experience from a Tertiary Care Hospital in India.

Genetic Clinics, 18(2), 2–6. https://doi.org/10.4103/GENC.GENC_2_25

Haidl, F., Tronstad, C., Rosseland, L. A., & Dahl, V. (2021). Maternal haemodynamics during labour epidural analgesia with and without adrenaline. Scandinavian Journal of Pain, 21(4), 680–687. https://doi.org/10.1515/sjpain-2020-0176

Lattermann, R., Carli, F., Wykes, L., & Schricker, T. (2003). Perioperative Glucose Infusion and the Catabolic Response to Surgery: The Effect of Epidural Block. Anesthesia & Analgesia, 96(2), 555–562. https://doi.org/10.1213/00000539-200302000-00047

Li, S., Zhu, J., Zhao, Y., An, P., Zhao, H., & Xiong, Y. (2025). Metabolic disorder of nutrients—an emerging field in the pathogenesis of preeclampsia. Frontiers in Nutrition, 12. https://doi.org/10.3389/fnut.2025.1560610

Li, X., Huang, Q., Zhong, F., Liu, Y., Chen, Z., Lin, J., Fan, Z., Lan, F., & Wang, Z. (2025). Preimplantation genetic testing for inborn errors of metabolism: observations from a reproductive genetic laboratory in China. Journal of Human Genetics, 70(2), 113–119. https://doi.org/10.1038/s10038-024-01307-9

Lu, L., Huang, X., Shi, Y., Jiang, Y., Han, Y., & Zhang, Y. (2025). Mitochondrial dysfunction in pregnancy loss: a review. Molecular and Cellular Biochemistry, 480(5), 2749–2764. https://doi.org/10.1007/s11010-024-05171-1

Ohene-Agyei, P., Iqbal, A., Harding, J. E., Crowther, C. A., & Lin, L. (2024). Postnatal care after gestational diabetes – a systematic review of clinical practice guidelines. BMC Pregnancy and Childbirth, 24(1), 720. https://doi.org/10.1186/s12884-024-06899-w

Pinho, G., Ross, G., Krishnamoorthy, K., Kresge, C., Shih, L. Y., Apuzzio, J. J., & Williams, S. F. (2022). Ornithine transcarbamylase deficiency and pregnancy: A case series and review of recommendations. Case Reports in Women's Health, 34, e00390. https://doi.org/10.1016/j.crwh.2022.e00390

Raven, K., Poole, C., Chronopoulou, E., & Pierre, G. (2023). Think hyperammonaemia: the importance of early clinical management in urea cycle disorders. Paediatrics and Child Health, 33(3), 57–64. https://doi.org/10.1016/j.paed.2022.12.006

Smeets, H. J. M., Sallevelt, S. C. E. H., & Herbert, M. (2023). Reproductive options in mitochondrial disease. Handbook of Clinical Neurology, 194, 207–228. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-821751-1.00004-X

Stepien, K. M., Langendonk, J. G., Dao, M., Gomes, D. C., Douillard, C., Filipsson, K., Glamuzina, E., Haverkamp, J. A., Langeveld, M., Lehman, A., de Lonlay, P., Lund, A. M., Oscarson, M., Peltenburg, N. C., Ramadža, D. P., Ramachandran, R., Reismann, P., Shtylla, A., Tchan, M., … Wagenmakers, M. A. E. M. (2024). The management and clinical outcomes of pregnancies in women with urea cycle disorders: A review of the literature and results of an international survey. Journal of Inherited Metabolic Disease, 47(6), 1239–1259. https://doi.org/10.1002/jimd.12695

Sysák, R., Brennerová, K., Krlín, R., Štencl, P., Rusňák, I., & Vargová, M. (2022). Effect of Ornithine Transcarbamylase (OTC) Deficiency on Pregnancy and Puerperium. Diagnostics, 12(2), 415. https://doi.org/10.3390/diagnostics12020415

Zou, W., Li, M., Wang, X., Lu, H., Hao, Y., Chen, D., Zhu, S., Ji, D., Zhang, Z., Zhou, P., & Cao, Y. (2024). Preimplantation genetic testing for monogenic disorders (PGT-M) offers an alternative strategy to prevent children from being born with hereditary neurological diseases or metabolic diseases dominated by nervous system phenotypes: a retrospective study. Journal of Assisted Reproduction and Genetics, 41(5), 1245–1259. https://doi.org/10.1007/s10815-024-03057-1

ENERJİ METABOLİZMASI BOZUKLUKLARINDA GEBELİK YÖNETİMİ: YAĞ ASİDİ OKSİDASYON BOZUKLUKLARI, GLİKOJEN DEPO HASTALIKLARI VE MİTOKONDRİYAL HASTALIKLAR

Yakup BAYKUŞ[1]

Nazlı ŞENER MERSİNLİ[2]

1. GİRİŞ

Yağ asidi oksidasyon bozuklukları (FAOD), glikojen depo hastalıkları (GSD) ve mitokondriyal hastalıklar (MD), gebelikte birlikte ele alınmaya uygundur; çünkü bu hastalık da fizyolojik stres sırasında enerji üretme veya sürdürme kapasitesi bozulabilir. Normal gebelik erken anabolik depolanmadan ileri gebelikte insülin direnci, lipoliz ve fetusa artmış substrat transferine doğru kayar (Napso et al., 2018; Stern et al., 2021). Bu adaptasyonlar sağlıklı kadınlarda genellikle tolere edilirken, enerji metabolizması bozukluklarında sınırlı metabolik rezervi ortaya çıkarabilir.

Temel klinik soru yalnızca toksik metabolit birikip birikmeyeceği değil, annenin kesintisiz enerji sağlayıp sağlayamayacağıdır. FAOD'de artan lipoliz toksik açilkarnitin ara ürünleri oluşturabilir; GSD'de açlık intoleransı hipoglisemi ve ketozise yol açabilir; MD'de bozulmuş oksidatif fosforilasyon maternal organları, plasentayı ve fetal büyümeyi etkileyebilir. Bu

[1] Prof.Dr., Bandırma Onyedi Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, ORCID: 0000-0001-5730-8477.

[2] Dr.Öğr.Üyesi, Bandırma Onyedi Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, ORCID: 0000-0002-3931-9452.

nedenle gebelik yönetimi kesintisiz yakıt desteği ve organ izlemi üzerine kurulmalıdır.

Bu bölümde prekonsepsiyon, antenatal dönem, doğum ve postpartum bakım genel KMH şablonundan farklı olarak enerji homeostazı etrafında ele alınmaktadır. Vurgu glukoz stratejisi, açlıktan kaçınma, lipid metabolizması, kardiyak ve hepatik değerlendirme, mitokondriyal toksik ilaçlar ve laktasyonla ilişkili enerji gereksinimi üzerindedir.

2. PREKONSEPSİYONDA ENERJİ REZERVİ VE ORGAN TUTULUMU

Prekonsepsiyon değerlendirmesi hastanın açlık toleransını, bazal glukoz paternini, hepatik rezervini, renal durumunu, kas tutulumunu, kardiyak fonksiyonunu ve rabdomiyoliz ya da metabolik kriz öyküsünü tanımlamalıdır. FAOD değerlendirmesi açilkarnitin profili, karnitin durumu, karaciğer enzimleri, kreatin kinaz ve gerekli olgularda ekokardiyografiyi içermelidir(Prasun et al., 1993). GSD değerlendirmesi hipoglisemi paterni, laktat, trigliseritler, ürik asit, karaciğer hastalığı, böbrek tutulumu ve kardiyomiyopati riskine odaklanmalıdır(Beneru et al., 2022; Jones et al., 2021). MD değerlendirmesi kardiyak ritim/fonksiyon, diyabet ve tiroid taraması, böbrek fonksiyonu, laktat/pirüvat oranı ve nörolojik-oftalmolojik incelemeyi içermelidir(Smeets et al., 2023).

Genetik danışmanlık birçok FAOD ve GSD alt tipinde otozomal resesif kalıtımı, mitokondriyal hastalıkta mtDNA heteroplazmisini, rekürrens riskini, prenatal tanıyı ve uygun olgularda preimplantasyon genetik testi kapsamalıdır(Murphy, 2015; Smeets et al., 2023).

Prekonsepsiyon planı ayrıca hastanın karbonhidrat rejimini, gerekli durumlarda mısır nişastası veya gece beslenmesi

stratejisini, uzun zincirli FAOD'de lipid kısıtlaması ve MCT/triheptanoin kullanımını, egzersiz sınırlarını ve kaçınılması gereken ilaç veya anestezi ajanlarını tanımlamalıdır.

3. ANTENATAL YÖNETİM

Antenatal bakım açlığı önlemeli ve stabil substrat sunumunu sürdürmelidir. GSD'de hipoglisemiyi önlemek için sık öğünler, kompleks karbonhidratlar, çiğ mısır nişastası veya sürekli gece beslenmesi gerekebilir. FAOD'de uzun süreli açlıktan kaçınılmalı ve uzun zincirli trigliserit kısıtlaması ile MCT veya triheptanoin desteği gerekebilir(Peña-Quintana & Correcher-Medina, 2024). MD'de yeterli kalori, mitokondriyal toksinlerden kaçınma ve kofaktör/antioksidan desteği bireyselleştirilmelidir(Smeets et al., 2023).

İzlem hastalığa göre uyarlanmalıdır. FAOD izlemi glukoz, ketonlar, açilkarnitinler, karnitin, karaciğer enzimleri, koagülasyon parametreleri ve gerektiğinde kardiyak durumu içermelidir. GSD izlemi kan glukoz paternleri, laktat, karaciğer enzimleri, trigliseritler, ürik asit, böbrek fonksiyonu ve kardiyak değerlendirmeyi kapsamalıdır. MD izlemi laktat, pirüvat, kreatin kinaz, glukoz toleransı, tiroid ve böbrek fonksiyonu ile kardiyak veya nörolojik izlemden oluşmalıdır.

Grup genelinde fetal büyüme izlemi önemlidir. Maternal hipoglisemi, hepatik disfonksiyon, plasental mitokondriyal bozukluk ve değişmiş substrat sunumu fetal büyüme kısıtlılığı, preterm doğum veya hipertansif bozukluklara katkıda bulunabilir(Hu & Zhang, 2021; Liao et al., 2023). Bu nedenle seri ultrason ve Doppler değerlendirmesi maternal metabolik izlemin içine entegre edilmelidir.

4. DOĞUM, DOĞUM ŞEKLİ VE POSTPARTUM YÖNETİM

Doğum eylemi açlık, ağrı, kas aktivitesi ve olası cerrahi stres nedeniyle akut enerji yükü oluşturur. Doğum yazılı intrapartum yakıt protokolü ile planlanmalıdır. Oral alım kısıtlandığında hipoglisemi veya ketozis gelişmeden intravenöz glukoz başlanmalı; infüzyon hızı seri glukoz ve keton ölçümlerine göre ayarlanmalıdır(Beneru et al., 2022; Abraham et al., 2024).

Anestezi planı gereksiz metabolik stresi önlemelidir. FAOD ve seçilmiş MD olgularında lipid veya mitokondriyal etkileri sorunlu ajanlardan mümkün olduğunca kaçınılmalıdır(Owaki-Nakano et al., 2021; Yu et al., 2022). Obstetrik açıdan uygunsa ve metabolik kontrol stabilse vajinal doğum tercih edilir; sezaryen gerektiğinde sürekli glukoz desteği ve yakın postoperatif izlem uygulanmalıdır.

Postpartum dönem metabolik olarak aktif kalır. Plasenta doğduktan sonra gebelik yükü azalsa da laktasyon, uyku azalması, yara iyileşmesi ve değişken oral alım hipoglisemi, hepatik disfonksiyon veya nörolojik semptomları tetikleyebilir. Bu nedenle erken postpartum dönemde en az 48–72 saat glukoz, karaciğer fonksiyonu, ketonlar ve hastalığa özgü belirteçler izlenmeli; klinik risk sürerse süre uzatılmalıdır.

5. ENERJİ METABOLİZMASI BOZUKLUKLARINDA GEBELİK YÖNETİMİ

5.1. Yağ Asidi Oksidasyon Bozuklukları (FAOD)

FAOD öyküsü olan veya aile öyküsü bulunan kadınlarda prekonsepsiyon yönetimi kapsamlı metabolik ve genetik değerlendirme gerektirir. Mitokondriyal trifonksiyonel protein ve uzun zincirli açil-KoA dehidrogenaz genleri için anne ve baba

adayında taşıyıcılık testi yapılmalıdır; heterozigot taşıyıcılarda fetal FAOD riski ancak iki ebeveynden de patojenik allel kalıtıldığında artar(Koneru & Ranganath, 2025).

Gebelik stresiyle ağırlaşabilecek subklinik hepatik veya kardiyak tutulumun saptanması için başlangıç karaciğer enzimleri, kreatin kinaz, serbest ve total karnitin ile ekokardiyografik değerlendirmeyi içeren metabolik inceleme yapılmalıdır(Prasun et al., 1993). Beslenme optimizasyonu gebelik öncesi başlamalı; kompleks karbonhidratlardan zengin diyet, uzun süreli açlıktan kaçınma ve gece hipoglisemisini önleyen karbonhidratlı ara öğünler planlanmalıdır(Peña-Quintana & Correcher-Medina, 2024). Uzun zincirli FAOD'de uzun zincirli trigliseritler toplam enerjinin ≤%10'u ile sınırlandırılmalı, orta zincirli trigliseritler toplam enerjinin %10–25'ini sağlayacak biçimde eklenmelidir. Yüksek riskli gebeliklerde koryon villus örneklemesi, amniyosentez veya preimplantasyon genetik test gibi seçenekler aile ile tartışılmalıdır(Cao et al., 2024).

FAOD'li kadınlarda gebelik, özellikle fetusta uzun zincirli 3-hidroksiaçil-KoA dehidrogenaz veya mitokondriyal trifonksiyonel protein eksikliği varsa belirgin metabolik yük oluşturur. Toksik uzun zincirli hidroksi yağ asidi ara ürünleri maternal hepatositlerde hasara yol açarak akut gebelik yağlı karaciğeri veya HELLP sendromunu tetikleyebilir(Prasun et al., 1993). Açlıktan kaçınılmalı; 3–4 saati aşan açlık durumunda intravenöz glukoz desteği başlanmalıdır. Diyette uzun zincirli trigliserit oranı toplam enerjinin %10'unu aşmamalı, orta zincirli trigliseritler veya mümkünse triheptanoin toplam enerjinin %10–25'ini sağlamalıdır(Peña-Quintana & Correcher-Medina, 2024; Sklirou et al., 2021). Karnitin düzeyleri düzenli ölçülmeli ve eksiklik durumunda dikkatli desteklenmelidir(Peña-Quintana & Correcher-Medina, 2024). Üçüncü trimesterde transaminazlar, bilirubin, amonyak, koagülasyon parametreleri ve trombosit sayısı yakından izlenmeli; preeklampsi benzeri bulgularda akut

yağlı karaciğer ve HELLP sendromu dışlanmalıdır(Prasun et al., 1993).

Doğum eylemi açlık ve enerji harcamasını artırarak FAOD'li kadınlarda dekompansasyon riskini yükseltir; bu nedenle doğum metabolik hastalık deneyimi olan üçüncü basamak merkezde planlanmalıdır (Zhu et al., 2025). Açlık 3–4 saati aşarsa %10 dekstroz 2–4 mg/kg/dk hızında verilmelidir; uzun süren doğumda hız artırılmalı ve glukoz ile keton cisimleri 1–2 saatte bir izlenmelidir (Abraham et al., 2024; Peña-Quintana & Correcher-Medina, 2024). Doğumda gebelik öncesi düşük uzun zincirli yağ asidi ve yüksek triheptanoin rejimi sürdürülmelidir (Peña-Quintana & Correcher-Medina, 2024). Anestezide uzun zincirli yağ asitleri içeren propofol gibi hepatotoksik ajanlardan kaçınılmalı; sevofluran, opioidler, midazolam, deksmedetomidin ve nondepolarizan nöromüsküler blokerler tercih edilmelidir (Owaki-Nakano et al., 2021; Yu et al., 2022). Doğumdan sonra metabolik yük hızla azalsa da özellikle ilk 72 saatte geçici karaciğer yetmezliği veya ensefalopati riski devam eder; karaciğer enzimleri, koagülasyon profili ve glukoz seri ölçümlerle izlenmelidir (Zhu et al., 2025).

5.2. Glikojen Depo Hastalıkları (GSD)

Glikojen depo hastalığı (GSD) olan kadınlarda prekonsepsiyon danışmanlığı multidisipliner, alt tipe özgü ve erken dönemde başlatılmalıdır. Hepatik ve mikst fenotiplerin çoğu, GSD 0, GSD IIIa ve GSD Ib dahil olmak üzere otozomal resesiftir. Probandın patojenik varyantlarının doğrulanması ve partner taşıyıcılık testinin yapılması rekürrens riskini belirler; bu nedenle IVF ile preimplantasyon genetik test seçeneği değerlendirilebilir(Murphy, 2015; Puente-Ruiz et al., 2025). Metabolik optimizasyonun amacı sürdürülebilir öglisemiyi sağlamak ve ketotik hipoglisemiyi önlemektir. Yapılandırılmış beslenme, uzun açlık dönemlerinden kaçınmayı ve

bireyselleştirilmiş mısır nişastası tedavisini veya gece beslenmesini destekler.

Başlangıç laboratuvar değerlendirmesi karaciğer enzimleri, ürik asit, trigliseritler, kreatin kinaz, laktat ve böbrek fonksiyonlarını içermelidir. Alt tipe özgü değerlendirme, GSD I/III'te karaciğer izlemini ve GSD IIIa'da kardiyomiyopati riski nedeniyle periyodik ekokardiyografiyi yönlendirir(Beneru et al., 2022; Jones et al., 2021). Prekonsepsiyon optimizasyonunda kilo yönetimi, mikronutrient desteği ve özellikle hepatit B aşılaması önerilir(Murphy, 2015). Kullanılan ilaçlar teratojenite açısından gözden geçirilmeli; GSD Ib'de SGLT2 inhibitörlerinin artan kullanımı nedeniyle gebelik verilerinin sınırlılığı dikkate alınarak risk-yarar değerlendirmesi yapılmalıdır(Jones et al., 2021).

GSD'li kadınlar gebelikte artan enerji gereksinimi ve trimesterlere göre değişen insülin duyarlılığı nedeniyle metabolik zorluklarla karşılaşır. İkinci ve üçüncü trimesterde artan insülin direnci, fetal gereksinimleri karşılamak için maternal glikojen depolarına bağımlılığı artırır(Sinha et al., 2014). Glikojen depolama kapasitesi bozuk olduğu için uzun süreli açlık hipoglisemi ve ketozise yatkınlık oluşturur(Grünert et al., 2021; Massese et al., 2022). Artan protein anabolizması ve fetoplasental glukoz tüketimi, karbonhidrat ve protein alımının dikkatle dengelenmesini gerektirir.

Gebelik izlemi hipoglisemiyi önlemek, karaciğer fonksiyonunu korumak ve fetal sağlığı güvence altına almak üzere planlanmalıdır. Düzenli öğünler, kompleks karbonhidratlardan zengin ve protein içeriği uygun diyet önerilir. Protein açısından zengin diyet ile düzenli karbonhidrat alımının GSD IIIa gebeliklerinde etkili olduğu bildirilmiştir(Beneru et al., 2022; Puente-Ruiz et al., 2025). Uzun açlık dönemlerinde çiğ mısır nişastası yavaş salınımlı glukoz kaynağı olarak kullanılır; gece ve gündüz ek dozlarla stabil bazal glukoz düzeylerinin

korunmasına katkı sağlar(Beneru et al., 2022; Derks et al., 2021; Takahashi et al., 2023). Kan glukozu evde parmak ucu ölçümleri veya sürekli glukoz izlem sistemiyle yakından izlenmelidir(Beneru et al., 2022). Gebelik bulantı-kusması nedeniyle oral alımın uzadığı durumlarda %10 dekstroz infüzyonu hipoglisemi yönetiminde etkili olabilir(Takahashi et al., 2023).

Doğum ve postpartum dönemde kesintisiz glukoz desteği ve yakın metabolik izlem esastır. Oral alım doğumdan birkaç saat önce kısıtlanabileceği için sürekli intravenöz glukoz infüzyonu gerekir. Öglisemiyi sürdürmek ve hipoglisemik krizleri önlemek amacıyla %10 dekstroz 3–5 mg/kg/dk hızında uygulanır(Beneru et al., 2022). Stabil glisemik kontrol sağlandığında vajinal doğum tercih edilmelidir; böylece cerrahi stresin oluşturacağı ek metabolik yük azaltılır(Jones et al., 2021). Sezaryen gerekli ise cerrahi stres ve katekolamin salınımı nedeniyle dekompansasyon riski artar; dekstroz infüzyonu operasyon boyunca sürdürülmeli ve kan glukozu hedef aralıkta tutulmalıdır(Takahashi et al., 2023). Postpartum dönemde enerji gereksinimi azalsa da özellikle laktasyonda glukoz ihtiyacı arttığından hipoglisemi riski devam eder. Bu nedenle sık beslenme ile birlikte çiğ mısır nişastası desteği sürdürülmelidir(Puente-Ruiz et al., 2025). Anne ve bebekte hızlı dalgalanmaları saptamak ve neonatal hipoglisemiyi önlemek için sürekli glukoz izlemi önerilir(Gugelmo et al., 2024).

5.3. Mitokondriyal Hastalıklar (MD)

Mitokondriyal hastalığı (MD) olan kadınlarda prenatal danışmanlık multidisipliner, genotip bilgisine dayalı ve metabolik stabilite sağlandıktan sonra başlatılmalıdır. Danışmanlıkta mtDNA heteroplazmi dinamikleri, dokuya özgü değişkenlik, maternal heteroplazmi yükü ve yüksek maternal heteroplazmi durumunda oosit donasyonu gibi üreme seçenekleri ele alınmalıdır(Smeets et al., 2023).

Mitokondriyal disfonksiyonun implantasyon ve embriyogenez üzerindeki etkisi nedeniyle değerlendirmede kardiyomiyopati/aritmi taraması, diyabet ve tiroid panelleri, böbrek fonksiyonu, laktat/pirüvat oranları ve ayrıntılı oftalmolojik-nörolojik muayene önceliklendirilmelidir(Smeets et al., 2023). Danışmanlık kişiselleştirilmiş beslenme, kanıta dayalı antioksidan veya kofaktör rejimleri, mitokondriyal toksinlerden kaçınmaya yönelik ilaç uyumu ve güncel aşılamayı içermelidir(Smeets et al., 2023). Kilo optimizasyonu ve mikronutrient eksikliklerinin düzeltilmesi önerilir. Ailelere metabolik dengesizliğe bağlı düşük veya erken kayıp riski ile gebelikte kardiyak veya nörolojik bozulma olasılığı anlatılmalıdır(Gupta et al., 2025; Smeets et al., 2023).

İlk trimesterde bulantı-kusma veya eşlik eden hastalıklar için hızlı müdahale yolları, maternal-fetal tıp, metabolik genetik, kardiyoloji/nöroloji, beslenme ve anestezi ekipleri arasındaki bakım koordinasyonu önceden belirlenmelidir. Gebelik metabolik kontrolün belgelendiği dönemde planlanmalı ve öglisemiyi sürdürmeye, katabolizmayı önlemeye yönelik intrapartum protokoller ile dekompansasyon riski azaltılmalıdır(X. Li et al., 2025; Zou et al., 2024).

Mitokondriler hücresel enerji homeostazının temel belirleyicileridir ve embriyogenez ile organogenezin biyolojik zeminini oluşturur. Embriyonik implantasyon ve fetal büyüme ATP'ye yüksek düzeyde bağımlıdır. Erken gebelik, plasental anjiyogenez ve hematopoezi destekleyen fizyolojik hipoksik ortamda gerçekleşir; ancak ağır mitokondriyal disfonksiyon bu dengeyi bozarak plasental yetersizliğe yol açabilir(Hu & Zhang, 2021). Plasental mitokondriyal disfonksiyon azalmış oksidatif fosforilasyon, artmış reaktif oksijen türleri ve değişmiş mitokondriyal dinamiklerle karakterizedir; preeklampsi, fetal büyüme kısıtlılığı ve abortusla ilişkili olabilir(Hu & Zhang, 2021; Yildirim et al., 2022). Erken başlangıçlı preeklampside aşırı ROS

üretimi ve oksidatif stres belirgindir; mitokondriyal hastalık taşıyıcılarında gestasyonel diyabet, preeklampsi ve gebelik kaybı oranlarının artması sistemik mitokondriyal patolojinin obstetrik sonuçlarla ilişkisini destekler(M. Lu & Sferruzzi-Perri, 2021). Abortus materyallerinde organik asitler, amino asitler ve Krebs döngüsü ara ürünlerindeki değişiklikler mitokondri kaynaklı metabolik bozuklukların erken gebelik kaybına katkısını güçlendirmektedir(L. Lu et al., 2025).

Beslenme yönetimi yeterli kalori alımı, hastalığa özgü metabolik formüller ve gerekli olduğunda karnitin ile koenzim Q10 gibi kofaktör destekleriyle katabolizmayı önlemeyi hedeflemelidir(L. Lu et al., 2025). Obstetrik izlem, fetal büyüme ve anatomi için seri ultrasonografiyi; maternal kan basıncı, glukoz toleransı ve karaciğer/böbrek fonksiyonlarının takibini içermelidir. Plasental mitokondriyal disfonksiyon preeklampsi, intrauterin büyüme kısıtlılığı ve preterm doğumla sık ilişkilendirildiğinden fetal büyüme değerlendirmesi kritik önemdedir(Liao et al., 2023).

Doğum planlamasında belirli MD alt tiplerinde propofol gibi potansiyel zararlı ajanlardan ve uygun olmayan glukoz infüzyonlarından kaçınan anestezi rejimleri önceliklendirilmelidir. Gebelik ve doğumda destekleyici yaklaşımlar arasında egzersiz, mitokondriyal biyogenez stimülasyonu ve antioksidan destek yer alabilir; nükleotid desteği, gen veya hücre replasman tedavileri, mtDNA düzenleme ve mitokondriyal replasman teknikleri gibi özgül seçenekler de gelişmektedir(Spath et al., 2021). Bu stratejilerin dikkatli metabolik ve obstetrik izlemle bütünleştirilmesi anne ve fetus için en iyi sonucu hedefler(Adelizzi et al., 2024). Postnatal dönemde emzirmenin maternal enerji harcamasını artırdığı dikkate alınarak metabolik denge, beslenme durumu, kalori alımı ve kilo eğilimleri yakından izlenmeli ve emzirme danışmanlığı verilmelidir(Giouleka et al., 2024; Ohene-Agyei et al., 2024).

6. MULTİDİSİPLİNER YAKLAŞIM VE KOMPLİKASYONLARIN ÖNLENMESİ

FAOD, GSD ve MD'de multidisipliner planlama kesintisiz enerji desteği ve organa özgü risk etrafında şekillenmelidir. Obstetri fetal büyüme izlemi ve doğum zamanlamasını koordine eder; metabolizma ekibi açlık sınırlarını, glukoz infüzyon eşiklerini ve substrat reçetesini belirler; diyetisyen karbonhidrat, mısır nişastası, yağ, MCT veya kofaktör rejimlerini ayarlar; anestezi güvenli ajanları planlar ve açlığı azaltır; neonatoloji yenidoğan metabolik taraması ve beslenmesini hazırlar.

Yazılı plan hiperemezis, öğün atlama, enfeksiyon, azalmış oral alım, doğum eylemi, operatif doğum, postpartum kanama ve laktasyon yönetimini içermelidir. Yorgunluk veya bulantı gibi semptomlar nonspesifik olabileceğinden biyokimyasal izlem ve glukoz desteği için düşük eşik kullanılmalıdır.

Tablo 1. Gebelikte seçilmiş hastalıklar için pratik öneriler.

Hastalık	Temel Önleyici Yaklaşımlar	İzlem Odağı
Yağ Asidi Oksidasyon Bozuklukları	• Uzun süreli açlığı önle; düzenli karbonhidratlı öğünler sağla. • Uzun zincirli yağ asitlerini kısıtla, uygun olgularda MCT/triheptanoin desteği planla.	• Açilkarnitin profili, keton, glukoz, karaciğer ve kardiyak fonksiyon izlemi. • Fetal büyüme ve plasental fonksiyon için seri ultrason/Doppler.
Glikojen Depo Hastalıkları	• Hipoglisemiyi önlemek için sık öğün, çiğ mısır nişastası veya gece beslenmesi planla. • Uzun süreli katabolizmadan kaçın ve kardiyak izlemi sürdür.	• Sık kan glukozu ölçümü veya sürekli glukoz izlemi. • Karaciğer enzimleri, laktat ve alt tipe göre ekokardiyografi izlemi.
Mitokondriyal Hastalıklar	• Dengeli makro/mikronutrient desteği, açlıktan kaçınma ve mitokondriyal toksinlerden uzak durma. • Uzman önerisiyle antioksidan/kofaktör desteği.	• Laktat, pirüvat, kreatin kinaz, kardiyak ritim/fonksiyon, glukoz toleransı ve tiroid/böbrek izlemi. • Plasental fonksiyon ve fetal büyüme için seri Doppler ve ultrason.

7. SONUÇ

Enerji metabolizması bozuklukları, kesintisiz yakıt sağlanmasına dayanan bir gebelik stratejisi gerektirir. FAOD, GSD ve MD mekanistik olarak farklıdır; ancak enerji talebi arttığında veya oral alım azaldığında hepsi de dekompanse olabilir.

Güvenli bakım; prekonsepsiyonda organ tutulumunun değerlendirilmesi, antenatal beslenme uyarlaması, fetal büyüme izlemi, intrapartum glukoz veya substrat desteği, dikkatli anestezi planlaması ve laktasyon döneminde postpartum izleme bağlıdır. Amaç açlığa bağlı instabiliteyi klinik olarak belirginleşmeden önlemektir.

KAYNAKÇA

Abraham, L., Ning, X., & Whitlatch, H. B. (2024). Starvation Ketoacidosis in Pregnancy: An Unusual Presentation and Brief Literature Review. JCEM Case Reports, 2(9). https://doi.org/10.1210/jcemcr/luae145

Adelizzi, A., Giri, A., Di Donfrancesco, A., Boito, S., Prigione, A., Bottani, E., Bollati, V., Tiranti, V., Persico, N., & Brunetti, D. (2024). Fetal and obstetrics manifestations of mitochondrial diseases. Journal of Translational Medicine, 22(1), 853. https://doi.org/10.1186/s12967-024-05633-6

Beneru, D., Tchan, M. C., Billmore, K., & Nayyar, R. (2022). Glycogen storage disease type IIIa in pregnant women: A guide to management. JIMD Reports, 63(3), 216–220. https://doi.org/10.1002/jmd2.12282

Cao, X.-Y., Li, M.-Y., Shao, C.-X., Shi, J.-L., Zhang, T., Xie, F., Peng, T., & Li, M.-Q. (2024). Fatty Acid Metabolism Disruptions: A Subtle yet Critical Factor in Adverse Pregnancy Outcomes. International Journal of Biological Sciences, 20(15), 6018–6037. https://doi.org/10.7150/ijbs.103404

Derks, T. G. J., Rodriguez-Buritica, D. F., Ahmad, A., de Boer, F., Couce, M. L., Grünert, S. C., Labrune, P., López Maldonado, N., Fischinger Moura de Souza, C., Riba-Wolman, R., Rossi, A., Saavedra, H., Gupta, R. N., Valayannopoulos, V., & Mitchell, J. (2021). Glycogen Storage Disease Type Ia: Current Management Options, Burden and Unmet Needs. Nutrients, 13(11), 3828. https://doi.org/10.3390/nu13113828

Giouleka, S., Tsakiridis, I., Kostakis, N., Boureka, E., Mamopoulos, A., Kalogiannidis, I., Athanasiadis, A., &

Dagklis, T. (2024). Postnatal Care: A Comparative Review of Guidelines. Obstetrical & Gynecological Survey, 79(2), 105–121. https://doi.org/10.1097/OGX.0000000000001224

Grünert, S. C., Rosenbaum-Fabian, S., Hannibal, L., Schumann, A., & Spiekerkötter, U. (2021). Three successful pregnancies in a patient with glycogen storage disease type 0. JIMD Reports, 57(1), 38–43. https://doi.org/10.1002/jmd2.12178

Gugelmo, G., Maines, E., Boscari, F., Lenzini, L., Fadini, G. P., Burlina, A., Avogaro, A., & Vitturi, N. (2024). Continuous glucose monitoring in patients with inherited metabolic disorders at risk for Hypoglycemia and Nutritional implications. Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders, 25(5), 897–910. https://doi.org/10.1007/s11154-024-09903-y

Gupta, D., Bijarnia-Mahay, S., Kohli, S., Dubey, S., Thomas, D. C., Roy, P., Verma, J., Saxena, R., Verma, I. C., & Puri, R. D. (2025). Prenatal Diagnosis of Organic Acidemias – Experience from a Tertiary Care Hospital in India. Genetic Clinics, 18(2), 2–6. https://doi.org/10.4103/GENC.GENC_2_25

Hu, X.-Q., & Zhang, L. (2021). Hypoxia and Mitochondrial Dysfunction in Pregnancy Complications. Antioxidants, 10(3), 405. https://doi.org/10.3390/antiox10030405

Jones, A. M., Tower, C., Green, D., & Stepien, K. M. (2021). Multidisciplinary management of pregnancy and labour in a patient with glycogen storage disease type 1a. BMJ Case Reports, 14(8), e241161. https://doi.org/10.1136/bcr-2020-241161

Koneru, P., & Ranganath, P. (2025). Fatty Acid Oxidation Disorders: An Update. Genetic Clinics, 18(1), 10–21. https://journals.lww.com/gecl/fulltext/2025/01000/fatty_acid_oxidation_disorders__an_update.5.aspx

Li, S., Zhu, J., Zhao, Y., An, P., Zhao, H., & Xiong, Y. (2025). Metabolic disorder of nutrients—an emerging field in the pathogenesis of preeclampsia. Frontiers in Nutrition, 12. https://doi.org/10.3389/fnut.2025.1560610

Li, X., Huang, Q., Zhong, F., Liu, Y., Chen, Z., Lin, J., Fan, Z., Lan, F., & Wang, Z. (2025). Preimplantation genetic testing for inborn errors of metabolism: observations from a reproductive genetic laboratory in China. Journal of Human Genetics, 70(2), 113–119. https://doi.org/10.1038/s10038-024-01307-9

Liao, X., Li, W., Lin, K., Jin, W., Zhang, S., Wang, Y., Ma, M., Xie, Y., Yu, W., Yan, Z., Gao, H., Zhao, L., Si, J., Wang, Y., Lin, J., Chen, C., Chen, L., Kuang, Y., & Lyu, Q. (2023). Significant decrease of maternal mitochondria carryover using optimized spindle-chromosomal complex transfer. PLOS Biology, 21(10), e3002313. https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3002313

Lu, L., Huang, X., Shi, Y., Jiang, Y., Han, Y., & Zhang, Y. (2025). Mitochondrial dysfunction in pregnancy loss: a review. Molecular and Cellular Biochemistry, 480(5), 2749–2764. https://doi.org/10.1007/s11010-024-05171-1

Lu, M., & Sferruzzi-Perri, A. N. (2021). Placental mitochondrial function in response to gestational exposures. Placenta, 104, 124–137. https://doi.org/10.1016/j.placenta.2020.11.012

Massese, M., Tagliaferri, F., Dionisi-Vici, C., & Maiorana, A. (2022). Glycogen storage diseases with liver involvement:

a literature review of GSD type 0, IV, VI, IX and XI. Orphanet Journal of Rare Diseases, 17(1), 241. https://doi.org/10.1186/s13023-022-02387-6

Murphy, E. (2015). Medical Problems in Obstetrics: Inherited Metabolic Disease. Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology, 29(5), 707–720. https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2015.04.006

Napso, T., Yong, H. E. J., Lopez-Tello, J., & Sferruzzi-Perri, A. N. (2018). The Role of Placental Hormones in Mediating Maternal Adaptations to Support Pregnancy and Lactation. Frontiers in Physiology, 9. https://doi.org/10.3389/fphys.2018.01091

Ohene-Agyei, P., Iqbal, A., Harding, J. E., Crowther, C. A., & Lin, L. (2024). Postnatal care after gestational diabetes – a systematic review of clinical practice guidelines. BMC Pregnancy and Childbirth, 24(1), 720. https://doi.org/10.1186/s12884-024-06899-w

Owaki-Nakano, R., Higashi, M., Iwashita, K., Shigematsu, K., Toyama, E., & Yamaura, K. (2021). Anesthetic management of multiple acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency in a series of surgeries under general anesthesia: a case report. JA Clinical Reports, 7(1), 54. https://doi.org/10.1186/s40981-021-00459-3

Peña-Quintana, L., & Correcher-Medina, P. (2024). Nutritional Management of Patients with Fatty Acid Oxidation Disorders. Nutrients, 16(16), 2707. https://doi.org/10.3390/nu16162707

Prasun, P., LoPiccolo, M. K., & Ginevic, I. (1993). Long-Chain Hydroxyacyl-CoA Dehydrogenase Deficiency / Trifunctional Protein Deficiency.

Sinha, N., Venkatram, S., & Diaz-Fuentes, G. (2014). Starvation Ketoacidosis: A Cause of Severe Anion Gap Metabolic Acidosis in Pregnancy. Case Reports in Critical Care, 2014, 1–4. https://doi.org/10.1155/2014/906283

Sklirou, E., Alodaib, A. N., Dobrowolski, S. F., Mohsen, A.-W. A., & Vockley, J. (2021). Physiological Perspectives on the Use of Triheptanoin as Anaplerotic Therapy for Long Chain Fatty Acid Oxidation Disorders. Frontiers in Genetics, 11. https://doi.org/10.3389/fgene.2020.598760

Smeets, H. J. M., Sallevelt, S. C. E. H., & Herbert, M. (2023). Reproductive options in mitochondrial disease. Handbook of Clinical Neurology, 194, 207–228. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-821751-1.00004-X

Spath, K., Babariya, D., Konstantinidis, M., Lowndes, J., Child, T., Grifo, J. A., Poulton, J., & Wells, D. (2021). Clinical application of sequencing-based methods for parallel preimplantation genetic testing for mitochondrial DNA disease and aneuploidy. Fertility and Sterility, 115(6), 1521–1532. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2021.01.026

Stern, C., Schwarz, S., Moser, G., Cvitic, S., Jantscher-Krenn, E., Gauster, M., & Hiden, U. (2021). Placental Endocrine Activity: Adaptation and Disruption of Maternal Glucose Metabolism in Pregnancy and the Influence of Fetal Sex. International Journal of Molecular Sciences, 22(23), 12722. https://doi.org/10.3390/ijms222312722

Takahashi, T., Oue, K., Imado, E., Doi, M., Shimizu, Y., & Yoshida, M. (2023). Severe perioperative lactic acidosis in a pediatric patient with glycogen storage disease type Ia: a case report. JA Clinical Reports, 9(1), 91. https://doi.org/10.1186/s40981-023-00683-z

Yildirim, R. M., Ergun, Y., & Basar, M. (2022). Mitochondrial Dysfunction, Mitophagy and Their Correlation with Perinatal Complications: Preeclampsia and Low Birth Weight. Biomedicines, 10(10), 2539. https://doi.org/10.3390/biomedicines10102539

Yu, H. K., Ok, S.-H., Kim, S., & Sohn, J.-T. (2022). Anesthetic management of patients with carnitine deficiency or a defect of the fatty acid β-oxidation pathway. Medicine, 101(7), e28853. https://doi.org/10.1097/MD.0000000000028853

Zhu, C., Zhou, L., & Tang, Y. (2025). Oral intake management in laboring women: a scoping review. Frontiers in Medicine, 12. https://doi.org/10.3389/fmed.2025.1690743

Zou, W., Li, M., Wang, X., Lu, H., Hao, Y., Chen, D., Zhu, S., Ji, D., Zhang, Z., Zhou, P., & Cao, Y. (2024). Preimplantation genetic testing for monogenic disorders (PGT-M) offers an alternative strategy to prevent children from being born with hereditary neurological diseases or metabolic diseases dominated by nervous system phenotypes: a retrospective study. Journal of Assisted Reproduction and Genetics, 41(5), 1245–1259. https://doi.org/10.1007/s10815-024-03057-1

FENİLKETONÜRİ: EPİDEMİYOLOJİ, PATOFİZYOLOJİ VE GENETİK TEMELLER

Sefer ÜSTEBAY[1]

1. GİRİŞ

Fenilketonüri (PKU), fenilalanin metabolizmasındaki bozukluk sonucunda ortaya çıkan, otozomal resesif kalıtılan bir metabolik hastalıktır. Başlıca neden, fenilalaninin tirozine dönüşümünü sağlayan fenilalanin hidroksilaz enziminin aktivitesindeki azalma veya kayıptır. Bunun sonucunda gelişen hiperfenilalaninemi, tedavi edilmediğinde ciddi nörolojik ve bilişsel sorunlara yol açabilmektedir. Yenidoğan taramasıyla erken tanı konulması ve uygun tedavinin sürdürülmesi, hastalığın olumsuz sonuçlarının önlenmesinde temel öneme sahiptir.

Hastalığın görülme sıklığı toplumlar ve coğrafi bölgeler arasında belirgin farklılıklar göstermektedir. Ayrıca, genetik çeşitlilik ve enzim aktivitesindeki farklılıklar, klinik ve biyokimyasal bulguların değişkenliğine katkıda bulunmaktadır. Bu bölümde fenilketonürinin tanımı ve biyokimyasal özellikleri ele alınmakta; epidemiyolojik dağılımı, patofizyolojik mekanizmaları ve genetik temelleri açıklanmaktadır.

2. FENİLKETONÜRİNİN TANIMI VE BİYOKİMYASAL ÖZELLİKLERİ

Fenilketonüri (PKU), aynı zamanda fenilalanin hidroksilaz (PAH) eksikliği olarak da bilinen, metabolik

[1] Doç. Dr. Bandırma Onyedi Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, ORCID: 0000-0003-1507-5921.

kalıtımsal bir hastalıktır. Fenilalanin metabolizmasının otozomal resesif kalıtılan bir hastalığıdır. Özellikle PKU'da yüksek fenilalanin konsantrasyonları beyin işlev bozukluğuna yol açmaktadır. Tedavi edilmemesi durumunda yüksek fenilalanin düzeyleri; beyin işlev bozukluğu, ciddi zihinsel engellilik, epilepsi ve davranışsal sorunlara yol açabilmektedir. Hastalığın yaygınlığı dünya çapında değişiklik göstermekte olup ortalama 1:10.000 yenidoğan civarındadır. Erken tanı, yenidoğan taramasına dayanır ve tedaviye erken başlanması ve tedavinin sürdürülmesi durumunda zekâ normal sınırlar içinde korunabilmektedir. Fenilalanin kısıtlamasına dayalı diyet tedavisi, uzun yıllardır tedavinin temelini oluşturmaktadır. Kısıtlı diyet ile başarılı sonuçlar alınmasına rağmen, tedaviye uyum konusunda hâlen zorluklar mevcuttur. Diyet kısıtlaması ana tedavi modalitesi olmasına rağmen, günümüzde farmakolojik tedaviler de mevcuttur. Son zamanlarda mRNA ve gen tedavilerinin geliştirilmesine yönelik çalışmalar devam etmektedir.

2.1. Tanım ve Temel Biyokimyasal Bozukluk

Fenilketonüri (PKU), fenilalanin hidroksilaz (PAH) eksikliği ve Følling hastalığı olarak da bilinmektedir. PAH genindeki patojenik varyantlar nedeniyle oluşan fenilalanin (Phe) metabolizmasındaki doğuştan gelen bir hatadır. PAH, Phe'nin tirozine (Tyr) dönüşmesinden sorumludur; bu reaksiyon için ko-substrat olarak tetrahidrobiopterin (BH_4) gereklidir. Dikkat çekici bir şekilde, BH_4 ayrıca PAH monomerinin doğru katlanmasını kolaylaştırmak için bir refakatçi olarak da görev yapabilir. Bu nedenle, az sayıda hiperfenilalaninemi (HPA) vakasında HPA, BH_4 metabolizmasındaki bozukluklardan veya DNAJC12'deki patojenik varyantlardan kaynaklanır. HPA, PKU'nun temel biyokimyasal anormalliğidir (Şekil 1) ve normal kan Phe konsantrasyonlarının (35–120 μmol/L) aşılması ile karakterizedir (1–4).

2.2. Biyokimyasal ve Klinik Özellikler

Fenilalanin hidroksilaz (PAH), L-fenilalaninin (Phe) hidroksilasyonunu L-tirozine (Tyr) katalize eder; bu reaksiyon ağırlıklı olarak karaciğerde ve aynı zamanda böbreklerin proksimal tübüllerinde gerçekleşir. Reaksiyon, indirgenmiş pterin tetrahidrobiopterini (BH_4) ile birlikte demir ve moleküler oksijeni (gösterilmemiştir) kofaktör olarak gerektirir. BH_4, hidroksilasyon reaksiyonu sırasında kinonoid dihidrobiyopterine (qBH_2) oksitlenir; qBH_2, devam eden Phe hidroksilasyonunu desteklemek için enzimatik olarak BH_4'e geri dönüştürülür. PAH geninde resesif olarak kalıtılan patojenik varyantları olan bireylerde PAH enzimatik aktivitesi ya tamamen eksik ya da ciddi şekilde azalmıştır. Phe alımının yaklaşık %90'ı bu yoldan metabolize edilmek zorunda olduğundan, PAH eksikliği vücutta Phe birikimine neden olur; bu durum en kolay şekilde kandaki Phe konsantrasyonlarının aşırı yükselmesi (hiperfenilalaninemi) olarak ölçülür. Kan Tyr konsantrasyonu da PAH aktivitesi yeterli bireylere göre daha düşüktür, ancak hipotirosinemi genellikle şiddetli değildir ve muhtemelen diyetle Tyr alımından kaynaklanır. Hiperfenilalaninemi ortamında, Phe'nin deaminasyonu fenilpiruvat ve diğer fenilketonları oluşturur; bunlar idrarla kolayca atılır ve halk arasında fenilketonüri (PKU) adının kaynağını oluşturur. Tedavi edilmeyen PKU'lu hastalarda kan Phe konsantrasyonları belirgin şekilde artar; bu da idrarla salgılanan fenilketon cisimlerinin oluşumuna yol açar. Buna karşılık, Tyr konsantrasyonları genellikle biraz düşüktür. Klinik olarak, tedavi edilmeyen hastalarda ciddi zihinsel engellilik, epilepsi ve davranışsal, psikiyatrik ve hareket sorunlarının yanı sıra cilt, göz ve saçta hafif pigmentasyon, egzama ve küflü bir koku görülmektedir.

2.3. Biyokimyasal Sınıflandırma

Daha az şiddetli PAH eksikliği türleri ise orta PKU, hafif PKU, hafif HPA veya iyi huylu HPA olarak adlandırılırken, ağır formlar klasik PKU olarak adlandırılır. PKU için ilk Avrupa yönergelerine uygun olarak, PAH eksikliğini hafif HPA (Phe konsantrasyonları 120–360 μmol/L; tedavi gerekmiyor) ve PKU (>360 μmol/L) olarak sınıflandırıyoruz; bunlar BH_4'e yanıtlı PKU veya BH_4'e tepkisiz PKU olarak da sınıflandırılabilir. PAH eksikliğinin tüm şiddetlerini tanımlamak için PKU ifadesi genel olarak kullanılmaktadır (1,5–8).

3. EPİDEMİYOLOJİ

PKU'nun yaygınlığı, etnik gruplar arasında ve dünya genelinde farklı coğrafi bölgelerde önemli ölçüde değişiklik gösterir. PKU yaygınlığı genellikle beyaz veya Doğu Asyalı nüfuslarda en yüksektir (~1:10.000–15.000 canlı doğum). Avrupa'da yaygınlık oldukça geniş bir aralıkta değişmekte olup İtalya'da 1:2.700 canlı doğumdan, İrlanda'da 1:4.500 canlı doğumdan Finlandiya'da <1:100.000 canlı doğuma kadar değişmektedir. İspanya, diğer Avrupa ülkeleri/bölgelerinden farklı olarak, PAH'ın kısmi inaktivasyonu sonucu ortaya çıkan hafif HPA ve PKU'nun yüksek yaygınlığına sahip olması ve daha düşük tedavi edilmemiş Phe konsantrasyonları (kan Phe 360–600 μmol/L) ile farklılık göstermektedir. Orta Doğu'nun bazı ülkelerinde/bölgelerinde PKU'nun yaygınlığı, beyaz veya Doğu Asyalı nüfuslarla karşılaştırılabilir veya hatta daha yüksek düzeydedir. Örneğin, Türkiye'de, İran'ın Fars eyaletinde ve Rusya'nın Karaçay-Çerkesya Cumhuriyeti'nde yaygınlık sırasıyla 1:4.370, 1:4.698 ve 1:850'dir. Bu son derece yüksek yaygınlık, akraba evliliklerinin daha sık görülmesiyle açıklanabilir. PKU yaygınlığı bazı Asya nüfuslarında düşüktür; örneğin Tayland'da 1:212.535 ve Japonya'da 1:120.000 olarak bildirilmektedir.

Güney Amerika'da yaygınlık ~1:25.000–50.000 canlı doğum arasında değişmekte olup kuzeyde, kıtanın güney kısmına göre daha düşüktür. Afrika, Asya ve Karayipler gibi bazı bölgelerde yaygınlık verileri eksiktir. Afrika veya Güney Asya kökenli kişilerde PKU'nun yaygınlığı, beyaz nüfusa göre daha düşük olabilir. Yaygınlık tahminleri, Birleşik Krallık'ta yaşayan Güney Asyalı (~1:35.000) ve Sahra altı Afrikalı (~1:90.000) kökenli bireylerdeki yaygınlık verilerine dayanmaktadır (9–19).

4. PATOFİZYOLOJİK MEKANİZMALAR

PAH, Phe'nin hidroksilasyonunu katalize ederek Tyr'i oluşturan tetramerik, demir içeren bir monooksijenaz enzimidir. Bu reaksiyon, kofaktör olarak moleküler oksijen ve ko-substrat olarak indirgenmiş pterin BH_4 gerektirir. PAH aracılı hidroksilasyon, L-Phe'nin ara metabolizmasında hız sınırlayıcı adımdır. Mevcut gelişmiş araştırma araçlarına rağmen, net protein metabolizması için kullanılan Phe miktarı tam olarak bilinmemektedir. Sağlıklı çocuklar ve yetişkinlerde Phe gereksinimleri arasındaki farka, PKU'lu çocuklar ve yetişkinlerle karşılaştırıldığında, tipik diyet Phe alımının ~%10–20'sinin rutin protein dönüşümü sırasında kullanıldığı; geri kalanının ise PAH'ın etkisiyle Tyr'a dönüştürüldüğü görülmektedir. Tyr'in dopamin, adrenalin ve norepinefrin nörotransmitterlerinin üretimi, tiroid bezinde tiroksine ve melanositlerde melanine dönüşümü ile yakıt olarak kullanılacak asetoasetat (bir keton) ve fumarat (Krebs döngüsü ara ürünü) gibi çeşitli metabolik katabolizmaları vardır. PAH aktivitesinin kalıtsal veya fonksiyonel eksikliği, HPA, hafif Tyr eksikliği ve şiddetli olduğunda fenilpiruvat (spontan Phe deaminasyonunun ürünü) ile diğer fenilketon cisimlerinin idrarla atılmasına yol açar (1,20).

5. GENETİK ETİYOLOJİ

5.1. PAH Geni ve Kalıtım Özellikleri

HPA, en yaygın olarak kromozom 12'de bulunan PAH genindeki patojenik varyantlar tarafından oluşturulur; bu varyantlar otozomal resesif bir şekilde kalıtılır ve PAH monomerlerinin aktivitesinin azalmasına veya tamamen kaybolmasına ya da PAH proteininin tamamen yok olmasına yol açar.

5.2. Tetrahidrobiopterin Metabolizması ve DNAJC12 İlişkili Bozukluklar

Daha nadir olarak fonksiyonel PAH eksikliği, biopterin sentezindeki kalıtsal kusurlar (GTP siklohidrolaz 1 [GTPCH] veya 6-pyruvoyl-tetrahidropterin sentaz [PTPS] eksikliği) veya BH_4 geri dönüşümündeki bozukluklar (dihidropteridin redüktaz [DHPR] veya pterin-4a-karbinolamin dehidrataz [PCD] eksikliği) nedeniyle ortaya çıkar. İlginç olarak, otozomal dominant GTPCH eksikliği formu ile sepiapterin redüktaz (SR) eksikliği PAH aktivitesini azaltır; ancak bu azalma HPA'ya yol açacak düzeyde değildir. Fonksiyonel PAH monomerlerinin katlanması ve montajı, gerekli şaperon protein DNAJC12'nin yokluğunda bozulur. Bu durum, yakın zamanda tanımlanan kalıtsal HPA'nın ek bir nedeni olup büyük klinik değişkenlik göstermektedir.

5.3. Genetik Heterojenite ve Varyant Dağılımı

PKU genetik olarak oldukça heterojendir; dünyanın dört bir yanından PKU'lu bireylerde >1.000 PAH varyantı kataloglanmıştır. Birçok hasta, iki farklı PAH varyantına sahip bileşik heterozigottur ve bu durum, bilinen 2.600'den fazla PKU'ya neden olan genotipin ortaya çıkmasına yol açmaktadır. PAH varyantlarının çoğu yanlış anlamlı amino asit ikameleridir (%58,3); çerçeve kaydırma varyantları (%13,9), birleştirme

varyantları (%13,1), anlamsız varyantlar (%6,9) ve eşanlamlı ikameler (%4,9) daha az yaygındır. Patogenetik varyantların %17,9'u PAH geninin intronik veya çevrilmemiş bölgelerinde bulunmaktadır.

5.4. Genotip–Fenotip İlişkisi ve Tetrahidrobiopterin Yanıtı

Yanlış anlamlı varyantlar, bol miktarda ancak hipoaktif veya inaktif PAH monomerlerinin üretilmesine yol açabilir. Bununla birlikte, Kelt ve Doğu Avrupa popülasyonlarında yaygın olan nispeten sık görülen c.1222C>T (p.Arg408Trp) varyantı gibi bazı varyantlar, mutant PAH monomerlerinde aşırı instabilite ve proteolitik bozulma ile ilişkilidir; bu durum ciddi PAH enzim eksikliğine yol açmaktadır. Bununla birlikte, iki farklı varyant alelin birlikte ifade edilmesi, ortaya çıkan tetramerin kararlılığını ve PAH aktivitesini yalnızca bireysel alellerden tahmin edilen aktiviteye kıyasla değiştirebilir. Hem pozitif hem de negatif interalelik tamamlanma örnekleri bilinmektedir. Bu özellikler, genotip-fenotip tahminine önemli ölçüde karmaşıklık katmaktadır. Bazı kalıntı PAH aktivitesi sağlayan genotipler, oral BH_4 takviyesinin PAH tetramerinin stabilizasyonuna yol açtığı BH_4'ye yanıtlı fenotip ile ilişkili olabilir. Bu durum, karaciğer PAH aktivitesinde ve diyetle Phe toleransında artış sağlayabilmektedir (1,4,10,21–29).

6. SONUÇ

Fenilketonüri, fenilalanin metabolizmasındaki bozukluğun biyokimyasal ve klinik sonuçlarıyla karakterize, genetik açıdan heterojen bir kalıtsal hastalıktır. Fenilalanin hidroksilaz aktivitesindeki azalma veya kayıp, fenilalanin birikimine ve özellikle sinir sistemini etkileyen olumsuz sonuçlara yol açmaktadır. Hastalığın görülme sıklığının toplumlar arasında farklılık göstermesi, epidemiyolojik

değerlendirmelerde genetik yapı ve akraba evliliği gibi etmenlerin birlikte ele alınmasını gerektirmektedir.

PAH genindeki varyantların çeşitliliği, rezidüel enzim aktivitesi ve aleller arasındaki etkileşimler, hastalığın biyokimyasal şiddetini ve genotip–fenotip ilişkisini şekillendirmektedir. Bununla birlikte, hiperfenilalaninemiye neden olabilen tetrahidrobiopterin metabolizması bozuklukları ve DNAJC12 ilişkili enzim işlev bozuklukları da etiyolojik değerlendirmede dikkate alınmalıdır. Bu mekanizmaların anlaşılması, hastalığın doğru sınıflandırılmasına ve tedavi yanıtındaki farklılıkların açıklanmasına katkı sağlamaktadır. Sonuç olarak, yenidoğan taramasıyla erken tanı, zamanında başlanan uygun tedavi ve sürdürülen metabolik kontrol, fenilketonürinin nörolojik ve bilişsel sonuçlarının önlenmesinde temel yaklaşımı oluşturmaktadır.

KAYNAKÇA

1. van Spronsen, F. J., Blau, N., Harding, C., Burlina, A., Longo, N., & Bosch, A. M. (2021). Phenylketonuria. Nature Reviews Disease Primers, 7(1), 36. doi:10.1038/s41572-021-00267-0
2. Blau, N. (2013). Sapropterin dihydrochloride for the treatment of hyperphenylalaninemias. Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology, 9(9), 1207–1218. doi:10.1517/17425255.2013.804064
3. Dhondt, J.-L. (2010). Lessons from 30 years of selective screening for tetrahydrobiopterin deficiency. Journal of Inherited Metabolic Disease, 33(Suppl. 2), S219–S223. doi:10.1007/s10545-010-9091-9
4. Straniero, L., Guella, I., Cilia, R., Parkkinen, L., Rimoldi, V., Young, A., . . . Duga, S. (2017). DNAJC12 and dopa-responsive nonprogressive parkinsonism. Annals of Neurology, 82(4), 640–646. doi:10.1002/ana.25048
5. Blau, N., van Spronsen, F. J., & Levy, H. L. (2010). Phenylketonuria. The Lancet, 376(9750), 1417–1427. doi:10.1016/S0140-6736(10)60961-0
6. van Spronsen, F. J., van Rijn, M., Dorgelo, B., Hoeksma, M., Bosch, A. M., Mulder, M. F., . . . Verkerk, P. H. (2009). Phenylalanine tolerance can already reliably be assessed at the age of 2 years in patients with PKU. Journal of Inherited Metabolic Disease, 32(1), 27–31. doi:10.1007/s10545-008-0937-3
7. Güttler, F., & Hansen, G. (1977). Different phenotypes for phenylalanine hydroxylase deficiency. Annals of Clinical Biochemistry, 14(3), 124–134. doi:10.1177/000456327701400125

8. van Spronsen, F. J., van Wegberg, A. M. J., Ahring, K., Bélanger-Quintana, A., Blau, N., Bosch, A. M., . . . MacDonald, A. (2017). Key European guidelines for the diagnosis and management of patients with phenylketonuria. The Lancet Diabetes & Endocrinology, 5(9), 743–756. doi:10.1016/S2213-8587(16)30320-5

9. Scriver, C. R. (2007). The PAH gene, phenylketonuria, and a paradigm shift. Human Mutation, 28(9), 831–845. doi:10.1002/humu.20526

10. Hillert, A., Anikster, Y., Belanger-Quintana, A., Burlina, A., Burton, B. K., Carducci, C., . . . Blau, N. (2020). The genetic landscape and epidemiology of phenylketonuria. American Journal of Human Genetics, 107(2), 234–250. doi:10.1016/j.ajhg.2020.06.006

11. Desviat, L. R., Pérez, B., Gámez, A., Sánchez, A., García, M. J., Martínez-Pardo, M., . . . Ugarte, M. (1999). Genetic and phenotypic aspects of phenylalanine hydroxylase deficiency in Spain: Molecular survey by regions. European Journal of Human Genetics, 7(3), 386–392. doi:10.1038/sj.ejhg.5200312

12. Ozalp, I., Coskun, T., Tokol, S., Demircin, G., & Mönch, E. (1990). Inherited metabolic disorders in Turkey. Journal of Inherited Metabolic Disease, 13(5), 732–738. doi:10.1007/BF01799576

13. Senemar, S., Ganjekarimi, A. H., Senemar, S., Tarami, B., & Bazrgar, M. (2011). The prevalence and clinical study of galactosemia disease in a pilot screening program of neonates, southern Iran. Iranian Journal of Public Health, 40(4), 99–104.

14. Gundorova, P., Zinchenko, R. A., Kuznetsova, I. A., Bliznetz, E. A., Stepanova, A. A., & Polyakov, A. V.

(2018). Molecular-genetic causes for the high frequency of phenylketonuria in the population from the North Caucasus. PLOS ONE, 13(8), e0201489. doi:10.1371/journal.pone.0201489

15. Sutivijit, Y., Banpavichit, A., & Wiwanitkit, V. (2011). Prevalence of neonatal hypothyroidism and phenylketonuria in Southern Thailand: A 10-year report. Indian Journal of Endocrinology and Metabolism, 15(2), 115–117. doi:10.4103/2230-8210.81941

16. Okano, Y., Kudo, S., Nishi, Y., Sakaguchi, T., & Aso, K. (2011). Molecular characterization of phenylketonuria and tetrahydrobiopterin-responsive phenylalanine hydroxylase deficiency in Japan. Journal of Human Genetics, 56(4), 306–312. doi:10.1038/jhg.2011.10

17. Borrajo, G. J. C. (2007). Newborn screening in Latin America at the beginning of the 21st century. Journal of Inherited Metabolic Disease, 30(4), 466–481. doi:10.1007/s10545-007-0669-9

18. Hitzeroth, H. W., Niehaus, C. E., & Brill, D. C. (1995). Phenylketonuria in South Africa. A report on the status quo. South African Medical Journal, 85(1), 33–36.

19. Hardelid, P., Cortina-Borja, M., Munro, A., Jones, H., Cleary, M., Champion, M. P., . . . Dezateux, C. (2008). The birth prevalence of PKU in populations of European, South Asian and sub-Saharan African ancestry living in South East England. Annals of Human Genetics, 72(1), 65–71. doi:10.1111/j.1469-1809.2007.00389.x

20. Kaufman, S. (1971). The phenylalanine hydroxylating system from mammalian liver. In A. Meister (Ed.), Advances in enzymology and related areas of molecular

biology (Vol. 35, pp. 245–319). New York, NY: Interscience Publishers. doi:10.1002/9780470122808.ch6

21. Anikster, Y., Haack, T. B., Vilboux, T., Pode-Shakked, B., Thöny, B., Shen, N., . . . Schiff, M. (2017). Biallelic mutations in DNAJC12 cause hyperphenylalaninemia, dystonia, and intellectual disability. American Journal of Human Genetics, 100(2), 257–266. doi:10.1016/j.ajhg.2017.01.002

22. Kure, S., Hou, D. C., Ohura, T., Iwamoto, H., Suzuki, S., Sugiyama, N., . . . Narisawa, K. (1999). Tetrahydrobiopterin-responsive phenylalanine hydroxylase deficiency. The Journal of Pediatrics, 135(3), 375–378. doi:10.1016/S0022-3476(99)70138-1

23. van Spronsen, F. J., Himmelreich, N., Rüfenacht, V., Shen, N., van Vliet, D., Al-Owain, M., . . . Thöny, B. (2018). Heterogeneous clinical spectrum of DNAJC12-deficient hyperphenylalaninemia: From attention deficit to severe dystonia and intellectual disability. Journal of Medical Genetics, 55(4), 249–253. doi:10.1136/jmedgenet-2017-104875

24. Garbade, S. F., Shen, N., Himmelreich, N., Haas, D., Trefz, F. K., Hoffmann, G. F., . . . Blau, N. (2019). Allelic phenotype values: A model for genotype-based phenotype prediction in phenylketonuria. Genetics in Medicine, 21(3), 580–590. doi:10.1038/s41436-018-0081-x

25. Eisensmith, R. C., Okano, Y., Dasovich, M., Wang, T., Güttler, F., Lou, H., . . . Woo, S. L. C. (1992). Multiple origins for phenylketonuria in Europe. American Journal of Human Genetics, 51(6), 1355–1365.

26. Waters, P. J., Parniak, M. A., Nowacki, P., & Scriver, C. R. (1998). In vitro expression analysis of mutations in

phenylalanine hydroxylase: Linking genotype to phenotype and structure to function. Human Mutation, 11(1), 4–17. doi:10.1002/(SICI)1098-1004(1998)11:1<4::AID-HUMU2>3.0.CO;2-L

27. Shen, N., Heintz, C., Thiel, C., Okun, J. G., Hoffmann, G. F., & Blau, N. (2016). Co-expression of phenylalanine hydroxylase variants and effects of interallelic complementation on in vitro enzyme activity and genotype-phenotype correlation. Molecular Genetics and Metabolism, 117(3), 328–335. doi:10.1016/j.ymgme.2016.01.004

28. Himmelreich, N., Shen, N., Okun, J. G., Thiel, C., Hoffmann, G. F., & Blau, N. (2018). Relationship between genotype, phenylalanine hydroxylase expression and in vitro activity and metabolic phenotype in phenylketonuria. Molecular Genetics and Metabolism, 125(1–2), 86–95. doi:10.1016/j.ymgme.2018.06.011

29. Blau, N., & Erlandsen, H. (2004). The metabolic and molecular bases of tetrahydrobiopterin-responsive phenylalanine hydroxylase deficiency. Molecular Genetics and Metabolism, 82(2), 101–111. doi:10.1016/j.ymgme.2004.03.006.

FENİLKETONÜRİDE TANI, TEDAVİ VE YAŞAM BOYU İZLEM

Döndü ÜLKER ÜSTEBAY[1]

1. GİRİŞ

Fenilketonüri (PKU), erken tanı ve uygun tedavi ile nörogelişimsel sonuçları önemli ölçüde iyileştirilebilen kalıtsal metabolik hastalıklardan biridir. Yenidoğan tarama programları, hastalığın klinik bulgular ortaya çıkmadan belirlenmesine olanak sağlamaktadır. Pozitif tarama sonucunun biyokimyasal ve gerektiğinde moleküler incelemelerle değerlendirilmesi, hiperfenilalanineminin nedeninin ortaya konması ve uygun tedavinin zamanında başlatılması açısından temel öneme sahiptir.

PKU yönetimi, fenilalanin düzeylerinin kontrol edilmesinin yanı sıra yeterli beslenmenin sağlanmasını, nörobilişsel ve psikososyal işlevlerin korunmasını ve tedaviye uyumun desteklenmesini kapsamaktadır. Fenilalanin kısıtlı diyet ve tıbbi karışımlar tedavinin temelini oluştururken, uygun hastalarda farmakolojik seçenekler de kullanılabilmektedir. Bu bölümde PKU'nun tanısal değerlendirmesi, tedaviye başlama kriterleri, metabolik hedefleri, beslenme ve farmakolojik tedavi yaklaşımları ile yaşam boyu izlem ilkeleri ele alınmaktadır.

[1] Dr. Öğr. Üyesi. Bandırma Onyedi Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Pediatrik Nöroloji, ORCID: 0000-0003-3270-8305.

2. TANI VE AYIRICI TANI

2.1. Yenidoğan Taraması

Fenilketonüri (PKU), yenidoğan tarama programları kapsamında erken dönemde saptanabilen kalıtsal metabolik hastalıklardan biridir. Tarama sürecinde yenidoğandan topuk kanı örneği alınarak kurutulmuş kan lekesi elde edilmekte ve örnek, başta tandem kütle spektrometrisi (MS/MS) olmak üzere uygun biyokimyasal yöntemlerle analiz edilmektedir. Güvenilir ve doğru sonuçların elde edilebilmesi; kan örneğinin uygun zamanda ve uygun teknikle alınmasına, örnekleme koşullarının yeterli olmasına, laboratuvar altyapısının uygunluğuna ve kullanılan analitik yöntemin güvenilirliğine bağlıdır. Fenilalanin (Phe) düzeylerindeki artış doğumdan sonraki ilk 24 saat içerisinde saptanabilmekle birlikte, bu dönemde kandaki Phe konsantrasyonunun henüz tanısal açıdan yeterli düzeye ulaşmamış olabileceği dikkate alınmalıdır. Bu nedenle, taramanın doğumdan yaklaşık 72 saat sonra gerçekleştirilmesi, Phe düzeylerinin daha güvenilir biçimde değerlendirilmesine olanak sağlayabilir. Bununla birlikte, yenidoğan tarama programlarında PKU açısından kullanılan Phe eşik değerleri ülkeler, merkezler ve uygulanan tarama protokollerine göre farklılık gösterebilmektedir. Bildirilen eşik değerlerin 65–234 μmol/L arasında değiştiği ve ortalama değerin yaklaşık 130 μmol/L olduğu belirtilmektedir.

2.2. Biyokimyasal Doğrulama ve Ayırıcı Tanı

Yenidoğan tarama sonucunun pozitif olması durumunda, PKU tanısının doğrulanmasına yönelik ileri biyokimyasal ve moleküler değerlendirmeler gerçekleştirilmelidir. Bu aşamada, yüksek protein alımı, genel aminoasidemi, karaciğer hastalıkları, prematürite ve tetrahidrobiopterin (BH4) sentezi veya rejenerasyonunda meydana gelen bozukluklar gibi hiperfenilalaninemiye yol açabilecek diğer durumlar ayırıcı

tanıda dikkate alınmalıdır. Tanının kesinleştirilmesi amacıyla hastanın, metabolik hastalıklar konusunda uzmanlaşmış bir merkeze yönlendirilmesi önerilmektedir. Bu merkezlerde plazma amino asit profilinin ayrıntılı olarak değerlendirilmesi ve özellikle Phe ile tirozin (Tyr) düzeylerinin yanı sıra Phe/Tyr oranının incelenmesi tanısal sürece katkı sağlamaktadır.

2.3. Tetrahidrobiopterin Metabolizmasının Değerlendirilmesi

Hiperfenilalaneminin BH4 metabolizmasındaki bozukluklara bağlı olabileceği göz önünde bulundurularak, BH4 eksikliğinin dışlanması tanısal değerlendirmede önemli bir basamaktır. Bu amaçla, idrar veya kurutulmuş kan örneklerinde pterin profilinin analiz edilmesi kullanılabilir. Bunun yanı sıra, uygun hastalarda BH4 yükleme testi uygulanarak tedaviye yanıtın değerlendirilmesi ve BH4'e duyarlı olguların belirlenmesi mümkün olabilir. Böylece, erken dönemde uygun tedavi yaklaşımının başlatılması ve nörolojik komplikasyonların önlenmesi açısından önemli bir avantaj sağlanabilir.

2.4. Moleküler Genetik İncelemeler

PKU tanısının biyokimyasal olarak doğrulanmasının ardından moleküler genetik incelemelerin gerçekleştirilmesi, hastalığa neden olan genetik varyantların belirlenmesine olanak sağlamaktadır. Genotipleme sonuçları, özellikle bireysel tedavi yanıtının öngörülmesi ve hastaya özgü tedavi stratejisinin oluşturulması açısından klinik değerlendirmeye katkıda bulunabilir. Bu nedenle, yenidoğan taraması ile başlayan tanısal süreç; biyokimyasal doğrulama, BH4 metabolizmasının değerlendirilmesi ve gerekli durumlarda moleküler genetik analizlerin bir arada yürütülmesiyle tamamlanmalıdır. (1-12).

3. TEDAVİ İLKELERİ VE METABOLİK HEDEFLER

3.1. Tedaviye Başlama Kriterleri

Fenilketonüri (PKU), fenilalanin hidroksilaz (PAH) enziminin yetersizliği sonucunda fenilalaninin (Phe) tirozine dönüşümünün bozulmasıyla karakterize, tedavi edilmediğinde özellikle merkezi sinir sistemi üzerinde olumsuz etkilere neden olabilen kalıtsal bir metabolik hastalıktır. Hastalığın tedavisindeki temel amaç, kan Phe konsantrasyonunu güvenli ve yaşa uygun hedef aralıkta tutarak nörobilişsel gelişimin ve psikososyal işlevlerin korunmasını sağlamaktır. Tedavi edilmemiş veya yetersiz metabolik kontrol sağlanmış PKU'da yüksek Phe düzeylerinin bilişsel işlevlerde bozulma ile ilişkili olduğu birçok çalışma ve meta-analizde gösterilmiştir. Tedavi başlanması açısından kan Phe düzeyinin 600 µmol/L'nin üzerinde olması, tedavi gerekliliği konusunda genel olarak kabul edilen bir eşik değer olarak değerlendirilmektedir. Buna karşılık, kan Phe konsantrasyonu 360–600 µmol/L arasında bulunan bireylerde tedavi gerekliliğine ilişkin kanıtlar daha sınırlı ve değişkendir. Bu nedenle bu hasta grubunda tedavi kararı yalnızca tek bir Phe ölçümüne dayandırılmamalı; hastanın yaşı, metabolik kontrolü, nörogelişimsel özellikleri, beslenme durumu ve seri Phe ölçümleri birlikte değerlendirilmelidir. Erken dönemde yeterli metabolik kontrolün sağlanması, özellikle beyin gelişiminin hızlı olduğu çocukluk döneminde yüksek Phe maruziyetinin olası nörobilişsel sonuçlarının önlenmesi açısından önem taşımaktadır (13-16).

Kan Phe düzeyleri 360–600 µmol/L arasında olan çocuklarda, özellikle erken yaşam döneminde metabolik kontrolün sağlanması amacıyla tedavinin çocukluk döneminde sürdürülmesi önerilmektedir. Bununla birlikte, ileri yaşlarda tedavinin gevşetilmesi veya tamamen sonlandırılması konusunda

dikkatli ve bireyselleştirilmiş bir yaklaşım gereklidir. Özellikle gebelik potansiyeli bulunan kadınlarda, tedavinin bırakılması sonucunda Phe düzeylerinin yeniden yükselmesi maternal PKU açısından önemli bir risk oluşturabilir. Yüksek maternal Phe konsantrasyonlarının fetüs üzerinde ciddi nörogelişimsel ve gelişimsel sonuçlara yol açabileceği bilinmektedir. Bu nedenle gebelik planlayan veya gebelik potansiyeli bulunan kadınların, maternal PKU'nun anne ve fetüs üzerindeki riskleri konusunda ayrıntılı biçimde bilgilendirilmesi ve gebelik öncesinde uygun metabolik kontrolün sağlanması büyük önem taşımaktadır (13).

Kan Phe düzeyinin 120–360 μmol/L arasında olduğu bireylerde rutin olarak Phe düşürücü tedavi başlanması önerilmemektedir. Bununla birlikte özellikle erken çocukluk döneminde bu bireylerin düzenli olarak izlenmesi gerekmektedir. Yaşın ilerlemesiyle birlikte doğal protein alımının artması, başlangıçta hedef aralık içerisinde bulunan Phe düzeylerinin zaman içerisinde yükselmesine neden olabilir. Bu nedenle özellikle yaşamın ilk yıllarında seri Phe ölçümleri ile metabolik durumun değerlendirilmesi ve gerektiğinde tedavi kararının yeniden gözden geçirilmesi önemlidir (13).

3.2. Hedef Fenilalanin Düzeyleri

Tedavi sırasında yalnızca yüksek Phe düzeylerinden kaçınılması değil, aşırı düşük Phe konsantrasyonlarının da önlenmesi gerekmektedir. 120 μmol/L'nin altındaki Phe düzeylerinde normal büyüme, protein sentezi ve doku onarımı için gerekli fizyolojik süreçlerin yeterince desteklenemeyebileceği düşünülmektedir. Özellikle uzun süreli ve belirgin düşük Phe düzeylerinin olası klinik sonuçları konusunda dikkatli olunmalıdır. Düşük Phe düzeylerinin klinik belirtilerle ilişkili olabileceğini gösteren olgusal ve deneysel veriler bulunmaktadır. Bu nedenle PKU tedavisindeki hedef, Phe konsantrasyonunu mümkün olan en düşük düzeye indirmek değil,

bireyin yaşı ve klinik özellikleri dikkate alınarak güvenli ve optimal bir metabolik aralık içerisinde tutmaktır.Kan Phe düzeyi için kabul edilebilir üst sınır yaşa bağlı olarak değişmektedir. 12 yaşın altındaki çocuklarda 360 μmol/L, 12 yaş ve üzerindeki bireylerde ise 600 μmol/L genellikle kabul edilen üst sınırlar olarak değerlendirilmektedir. Bununla birlikte, uzun süreli yüksek Phe konsantrasyonlarının merkezi sinir sistemi üzerinde olumsuz etkileri olduğu gösterilmiştir. Yüksek Phe düzeyleri ile bilişsel performanstaki düşüş arasında anlamlı bir ilişki bulunduğu sistematik derlemeler ve meta-analizlerle ortaya konmuştur (13-19).

3.3. Yüksek Fenilalanin Düzeylerinin Nörolojik Etkileri

Yüksek Phe konsantrasyonlarının beyindeki protein sentezi ve aminoasit metabolizması üzerinde olumsuz etkiler oluşturabileceği, beyaz cevher bütünlüğünde değişikliklere yol açabileceği ve oksidatif stresin artmasına katkıda bulunabileceği bildirilmektedir. PKU'lu ergen ve yetişkinlerde Phe düzeyleri ile oksidatif stres belirteçleri arasında güçlü bir ilişki bulunduğunu gösteren deneysel veriler mevcuttur.Bunun yanı sıra, manyetik rezonans görüntüleme (MRG) çalışmalarında serum Phe düzeyleri ile beyin beyaz cevherindeki difüzyon özellikleri arasında ilişki saptanmıştır. Bu bulgular, uzun süreli metabolik kontrolün yalnızca biyokimyasal bir hedef olmadığını, aynı zamanda beyin yapısı ve işlevlerinin korunması açısından da önemli olduğunu göstermektedir (20-22).

3.4. Tedavinin Birincil ve İkincil Amaçları

PKU tedavisinin birincil amacı, kan Phe konsantrasyonunu yaşa uygun hedef aralık içerisinde tutarak normal nörobilişsel gelişimin ve psikososyal işlevselliğin korunmasını sağlamaktır. Kan Phe düzeylerinin bilişsel işlevler üzerindeki etkisi özellikle çocukluk döneminde belirgin olmakla

birlikte, uzun süreli yüksek Phe maruziyetinin ergenlik ve yetişkinlik dönemlerinde de nöropsikolojik işlevler üzerinde olumsuz etkileri olabileceği bildirilmiştir. Nöropsikolojik değerlendirmelerde özellikle işlemleme hızı, dikkat, yürütücü işlevler ve bilişsel performans gibi alanların kan Phe düzeylerinden etkilenebildiği gösterilmiştir. Albrecht ve arkadaşlarının meta-analizinde, PKU hastalarında nöropsikolojik hız testlerindeki performans ile kan Phe düzeyleri arasında ilişki olduğu bildirilmiştir. Benzer şekilde, çocukluk çağındaki bilişsel işlevlerin Phe düzeyleriyle ilişkili olduğu ve daha yüksek Phe maruziyetinin daha düşük bilişsel performansla ilişkili olabileceği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (14-16,19,23).

Tedavinin ikincil amaçları arasında ise bireyin Phe toleransının artırılması, yeterli ve dengeli beslenme durumunun sağlanması, tedaviye bağlı kısıtlamaların mümkün olduğunca azaltılması, yaşam kalitesinin artırılması ve hastalığa bağlı nöropsikiyatrik semptomların azaltılması yer almaktadır. PKU'nun yalnızca bilişsel işlevleri değil, aynı zamanda duygusal ve davranışsal işlevleri de etkileyebileceği bildirilmektedir. Psikiyatrik semptomların ve bozuklukların PKU'lu bireylerde önemli bir klinik sorun oluşturabileceği ve bu nedenle uzun dönem izlemde psikiyatrik değerlendirmenin de göz önünde bulundurulması gerektiği belirtilmiştir (24-26).

4. YAŞAM BOYU TEDAVİ VE İZLEM

4.1. Tedavinin Sürekliliği

PKU kronik bir metabolik hastalık olduğundan yaşam boyu tedavi ve düzenli metabolik takip temel tedavi yaklaşımı olarak kabul edilmektedir. Tedavinin çocukluk, ergenlik veya yetişkinlik döneminde tamamen sonlandırılmasının güvenli olduğunu gösteren yeterli kanıt bulunmamaktadır. Erken dönemde tedavi başlanmış olsa dahi, yalnızca diyet tedavisiyle

izlenen bazı bireylerde uzun dönemde nöropsikolojik açıdan optimal olmayan sonuçların ortaya çıkabileceği bildirilmiştir. Bu nedenle tedaviye çocukluk döneminde başlanmış olması, ilerleyen yaşlarda metabolik izlemin gereksiz hâle geldiği anlamına gelmemektedir. Aksine, yaşam boyu metabolik kontrolün sürdürülmesi, nörobilişsel ve psikososyal işlevlerin korunması açısından önem taşımaktadır. PKU yönetiminde yalnızca kan Phe düzeyinin kontrol edilmesi değil, hastanın uzun dönem tedavi gereksinimlerinin, beslenme durumunun ve psikososyal özelliklerinin de değerlendirilmesi gerekmektedir. Tedavinin uzun süreli olarak bırakılması durumunda yeniden metabolik kontrol sağlanması da klinik açıdan güç olabilir. Tedavinin yeniden başlatılması; hastanın diyet tedavisine yeniden uyum sağlamasını, yaşam tarzında değişiklik yapmasını ve uzun süredir sürdürmediği tedavi uygulamalarını yeniden benimsemesini gerektirebilir. Bu nedenle tedaviye uyumun erken dönemlerden itibaren desteklenmesi ve hastanın kendi tedavisinin sorumluluğunu giderek daha fazla üstlenmesi önemlidir (27-30).

4.2. Kan Fenilalanin Düzeylerinin İzlenmesi

PKU'da metabolik kontrolün temel göstergesi düzenli olarak ölçülen kan Phe düzeyidir. Bununla birlikte, Phe konsantrasyonunun gün içerisinde değişkenlik gösterebildiği ve besin alımı ile açlık durumundan etkilenebildiği dikkate alınmalıdır. Bu nedenle farklı zamanlarda gerçekleştirilen ölçümlerin doğrudan karşılaştırılması yerine, ölçümlerin mümkün olduğunca standart koşullarda ve benzer zamanlarda gerçekleştirilmesi önerilmektedir.

Takip sürecinde aynı örnekleme ve analiz yönteminin kullanılması, seri ölçümlerin karşılaştırılabilirliğini artıracaktır. Böylece tek bir Phe ölçümünün değerlendirilmesinden ziyade, hastanın zaman içerisindeki metabolik kontrol eğiliminin ortaya konması mümkün olacaktır.

Kan Phe konsantrasyonuna ek olarak Phe/tirozin (Phe/Tyr) oranı da metabolik kontrolün değerlendirilmesinde yardımcı bir parametre olarak kullanılabilir. Ancak tirozin düzeylerinin besin alımından ve gün içerisindeki metabolik değişikliklerden etkilenebileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Bu nedenle Phe/Tyr oranının yorumlanmasında örnekleme koşullarının standardizasyonu önem taşımaktadır.

4.3. Yaşa Göre İzlem Sıklığı

PKU'da takip sıklığı hastanın yaşına, metabolik kontrol düzeyine, tedaviye uyumuna ve bireysel klinik gereksinimlerine göre belirlenmelidir. Özellikle yaşamın ilk yılları, metabolik kontrolün sağlanması ve nörogelişimsel sonuçların optimize edilmesi açısından kritik bir dönemdir. Bu dönemde sık Phe ölçümleri, beslenme tedavisinin bireyselleştirilmesi ve ebeveynlerin tedavi konusunda desteklenmesi açısından önem taşımaktadır (13,30).

Yaşamın ilk yılında haftalık Phe kontrolleri, ebeveynlere beslenme konusunda düzenli rehberlik sağlanması, tedaviye ilişkin gerekli değişikliklerin zamanında yapılması ve optimal metabolik kontrolün sağlanması açısından önerilmektedir. Çocuğun büyümesi ve protein gereksiniminin değişmesiyle birlikte metabolik kontrol de değişebileceğinden, 12 yaşına kadar yaklaşık iki haftada bir Phe ölçümü yapılması uygun bir takip yaklaşımıdır.

Ergenlik dönemi ise tedaviye uyum açısından özellikle kritik bir dönemdir. Bu dönemde bağımsızlık arayışının artması, sosyal çevrenin etkisi, okul ve yaşam düzenindeki değişiklikler ve uzun süreli diyet tedavisinin getirdiği yük nedeniyle tedaviye uyumda azalma görülebilmektedir. PKU ile yaşayan yetişkinlerde diyet yönetimine ilişkin bilgi, algı ve davranışların tedaviye uyum üzerinde önemli rol oynayabileceği gösterilmiştir. Ayrıca

tedaviye kötü uyum riskini artıran çeşitli bireysel ve sosyal faktörlerin bulunduğu bildirilmiştir (27,28).

Bu nedenle ergenlik döneminde aylık metabolik kontroller uygun bir izlem yaklaşımı olarak değerlendirilebilir. Bununla birlikte, takip sıklığı her hastanın metabolik kontrolü ve yaşam koşulları dikkate alınarak bireyselleştirilmelidir.

4.4. Ergenlik Döneminde Tedaviye Uyum ve Sorumluluğun Devri

Ergenlik döneminde yalnızca biyokimyasal izlemin sürdürülmesi yeterli değildir. Aynı zamanda tedavi sorumluluğunun kademeli olarak ebeveynlerden hastanın kendisine aktarılması gerekmektedir. Çocuğun kendi hastalığı, tedavisi, beslenme gereksinimleri ve kan Phe düzeyleri konusunda yaşına uygun biçimde bilgilendirilmesi; tedavi kararlarına aktif olarak katılması ve kendi metabolik kontrolünü takip edebilme becerisinin geliştirilmesi, çocukluk bakımından yetişkin sağlık hizmetlerine geçişi kolaylaştıracaktır.

Tedaviye uyumun yalnızca hastanın tedaviye ilişkin bilgi düzeyi ile açıklanamayacağı, psikolojik, sosyal ve davranışsal faktörlerin de bu süreçte önemli rol oynadığı bilinmektedir. PKU'lu yetişkinlerde diyet yönetimiyle ilgili bilgi ve davranışların değerlendirilmesi, uzun dönem tedavi uyumunun geliştirilmesi açısından önem taşımaktadır. Benzer şekilde, farklı popülasyonlarda tedaviye kötü uyumla ilişkili bireysel ve çevresel faktörler tanımlanmıştır (27, 28).

Bu nedenle ergenlik döneminde sağlık profesyonelleri tarafından hastaya yalnızca tedavi önerilerinin aktarılması yerine, öz-yönetim becerilerinin geliştirilmesine yönelik eğitim ve psikososyal destek sağlanması önemlidir.

4.5. Nörobilişsel Değerlendirme

PKU'da nörobilişsel değerlendirme, uzun dönem metabolik kontrolün sonuçlarının ortaya konması açısından önemli bir izlem aracıdır. Özellikle işlemleme hızı, dikkat, yürütücü işlevler ve genel bilişsel performansın Phe düzeylerinden etkilenebildiği bildirilmiştir (14-19).

Bu nedenle özellikle ergenlik ve yetişkinlik döneminde tedavinin gevşetilmesi veya diyet kısıtlamalarının azaltılması düşünülüyorsa, hastanın nörobilişsel durumunun değerlendirilmesi yararlı olabilir. Böyle bir değerlendirme, bireyin mevcut bilişsel işlevleri açısından bir bazal düzey oluşturulmasını sağlar ve ilerleyen yıllarda gerçekleştirilecek değerlendirmelerle karşılaştırma yapılmasına olanak tanır. Bu yaklaşım, metabolik kontroldeki değişikliklerin nörobilişsel işlevler üzerindeki olası etkilerinin daha objektif biçimde değerlendirilmesine katkı sağlayabilir (19).

4.6. Psikiyatrik ve Psikososyal İzlem

PKU'nun uzun dönem yönetiminde nörobilişsel izlemin yanı sıra psikiyatrik ve psikososyal değerlendirme de önem taşımaktadır. PKU'lu bireylerde depresif belirtiler, anksiyete, dikkat sorunları ve diğer psikiyatrik belirtilerin görülebileceği bildirilmiştir. Özellikle ergenlik ve yetişkinlik dönemlerinde hastalığın yaşam boyu sürmesi, diyet kısıtlamaları, tedavi yükü ve sosyal yaşam üzerindeki etkiler tedaviye uyumu ve yaşam kalitesini olumsuz etkileyebilir. Bu nedenle uzun dönem takip programlarının yalnızca biyokimyasal parametrelerle sınırlı tutulmaması; hastanın psikolojik durumu, sosyal işlevselliği, yaşam kalitesi ve tedavi yükünün de değerlendirilmesi gerekmektedir. Gerektiğinde psikiyatri, psikoloji, diyetisyen ve metabolizma uzmanından oluşan multidisipliner bir ekip tarafından destek sağlanması, tedavinin sürdürülebilirliği açısından yararlı olacaktır (24-28).

4.7. Yaşam Boyu Takibin Bireyselleştirilmesi

PKU'da takip sıklığı yalnızca hastanın yaşına göre belirlenmemeli, bireysel metabolik kontrol düzeyi, tedaviye uyum, beslenme durumu, nörobilişsel ve psikososyal özellikler ile yaşam koşulları dikkate alınarak bireyselleştirilmelidir. Özellikle okul değişikliği, sınav dönemleri, üniversiteye başlama, işe başlama, evden ayrılma, taşınma, tedavi yönteminde değişiklik, gebelik planlaması veya tedaviye uyumda bozulma gibi önemli yaşam olayları sırasında daha sık metabolik kontrol ve ek psikososyal destek gerekebilir.

Tedaviye uyumun yaşam boyunca değişkenlik gösterebilmesi nedeniyle, izlem sürecinde hastanın yalnızca Phe sonuçlarının değil, tedaviyi uygulama kapasitesinin ve tedaviye ilişkin tutumlarının da düzenli olarak değerlendirilmesi önemlidir. Diyet yönetimine ilişkin bilgi ve davranışların yanı sıra psikososyal faktörlerin de tedaviye uyumu etkileyebildiği gösterilmiştir.

Sonuç olarak, PKU tedavisinde temel hedef, hastanın yaşamının her döneminde optimal metabolik kontrolün sürdürülmesi ve bunun nörobilişsel, psikolojik, psikososyal ve fiziksel sağlığın korunmasına katkı sağlamasıdır. Yüksek Phe düzeylerinin bilişsel işlevler, beyin beyaz cevheri ve oksidatif stres üzerindeki olumsuz etkilerine ilişkin kanıtlar, uzun dönem metabolik kontrolün önemini desteklemektedir.Bununla birlikte, aşırı düşük Phe düzeylerinden de kaçınılması gerektiği ve metabolik kontrolün güvenli bir hedef aralık içerisinde sürdürülmesinin esas olduğu göz önünde bulundurulmalıdır. Bu doğrultuda yaşam boyu tedavi ve düzenli metabolik takip; kan Phe düzeylerinin yaşa uygun aralıkta tutulmasını, nörobilişsel ve psikososyal işlevlerin izlenmesini, tedaviye uyumun desteklenmesini ve gerektiğinde tedavinin bireyselleştirilmesini kapsamalıdır. Hastanın yaşına ve gelişimsel özelliklerine uygun

olarak tedavi sorumluluğunun kademeli biçimde kendisine devredilmesi ve önemli yaşam değişiklikleri sırasında izlem sıklığının artırılması, başarılı uzun dönem PKU yönetiminin temel unsurlarındandır (17-22, 27-30).

5. BESLENME TEDAVİSİ VE FARMAKOLOJİK YAKLAŞIMLAR

5.1. Fenilalanin İçermeyen Tıbbi Karışımlar

Fenilalanin (Phe) kısıtlı diyet, doğal protein alımını sınırlandırdığı için yeterli protein, amino asit ve mikrobesin alımının sağlanmasında Phe içermeyen L-amino asit karışımları temel tedavi bileşenidir. Bu ürünler normal büyüme, gelişme ve protein sentezinin desteklenmesine katkı sağlar. PKU'da Phe'nin tirozine dönüşümünün azalması nedeniyle tıbbi karışımlara tirozin (Tyr) eklenmesi önemlidir.

5.2. Büyük Nötral Amino Asitler

Büyük nötral amino asitler (LNAA), bağırsak ve kan-beyin bariyerindeki taşıyıcılar üzerinden Phe ile rekabet ederek Phe emilimini ve beyne geçişini azaltabilir. Bu nedenle LNAA'lar Phe kontrolünü ve nörotransmitter sentezini destekleyebilir. Ancak ek LNAA kullanımının uzun dönem etkinliği ve güvenliliğine ilişkin kanıtlar sınırlı olduğundan, rutin PKU tedavisinde standart bir uygulama olarak önerilmemektedir.

5.3. Beslenme Durumunun Değerlendirilmesi

Phe kısıtlı diyet; demir, çinko, selenyum, B12 vitamini, kalsiyum, D vitamini ve bazı uzun zincirli çoklu doymamış yağ asitlerinin yetersiz alımına yol açabileceğinden, düzenli beslenme ve biyokimyasal değerlendirme gereklidir. Antropometrik ölçümler, vitamin-mineral düzeyleri, plazma amino asitleri ve gerektiğinde yağ asidi profili izlenmelidir.Tedaviye uyumu

artırmak için hastalara ve ailelere beslenme eğitimi ve psikososyal destek sağlanması önemlidir (31-38).

5.4. Sapropterin Dihidroklorür

Sapropterin, sentetik BH4 analoğudur ve BH4'e yanıt veren PKU hastalarında farmakolojik tedavi seçeneği olarak kullanılmaktadır. PAH enziminin rezidüel aktivitesini artırarak kan Phe düzeylerinin düşmesine ve doğal protein/Phe toleransının artmasına yardımcı olur. Yanıt, BH4 yükleme testi veya uygun hastalarda doğrudan terapötik deneme ile değerlendirilebilir. Sapropterin tedavisi özellikle diyet kısıtlamalarının azaltılması ve doğal protein alımının artırılması açısından yararlıdır. Bazı hastalarda diyet Phe toleransı iki ila dört kat artabilir. Bununla birlikte, tıbbi karışım miktarı azaltılırken vitamin ve mineral gereksinimlerinin yeterli karşılandığından emin olmak için beslenme takibinin sürdürülmesi gerekir (39-46).

5.5. Pegvaliase

Pegvaliase, PAH'dan bağımsız olarak çalışan pegile rekombinant fenilalanin amonyak liyaz (PAL) enzimidir. Phe'yi trans-sinnamik asit ve amonyağa dönüştürerek kan Phe düzeylerini azaltır. Phe kısıtlı diyete rağmen metabolik kontrol sağlanamayan 16 yaş ve üzerindeki hastalarda farmakolojik bir tedavi seçeneği olarak kullanılmaktadır. Pegvaliase tedavisinin temel amacı yalnızca kan Phe düzeylerini düşürmek değil, aynı zamanda metabolik kontrol korunurken diyet kısıtlamalarını azaltmak ve yaşam kalitesini artırmaktır. Tedavi süresince kan Phe düzeyleri, klinik yanıt, tedavi toleransı ve beslenme durumu düzenli olarak değerlendirilmelidir (47-51).

6. SONUÇ

Fenilketonürinin başarılı yönetimi, yenidoğan taramasıyla başlayan tanısal sürecin uygun biyokimyasal ve gerektiğinde

moleküler incelemelerle tamamlanmasına ve tedavinin zamanında başlatılmasına dayanmaktadır. Hiperfenilalanineminin nedeninin belirlenmesi, tetrahidrobiopterin metabolizması bozukluklarının değerlendirilmesi ve bireysel tedavi yanıtının ortaya konması, hastaya uygun yaklaşımın seçilmesini sağlamaktadır. Tedavinin temel hedefi, fenilalanin düzeylerini güvenli hedef aralıkta tutarken yeterli büyüme ve beslenmeyi desteklemek, nörobilişsel işlevleri korumak ve yaşam kalitesini artırmaktır.

Fenilalanin kısıtlı diyet ve tıbbi karışımlar temel tedavi bileşenlerini oluştururken, uygun hastalarda sapropterin ve pegvaliase gibi farmakolojik seçenekler tedaviye katkı sağlayabilmektedir. Bununla birlikte, uzun dönem başarı yalnızca biyokimyasal kontrolle değerlendirilmemelidir. Beslenme durumunun, nörobilişsel ve psikososyal işlevlerin izlenmesi; tedaviye uyumun desteklenmesi ve izlem sıklığının bireysel gereksinimlere göre düzenlenmesi önemlidir. Özellikle ergenlikten yetişkinliğe geçişte öz-yönetim becerilerinin geliştirilmesi ve tedavi sorumluluğunun kademeli olarak hastaya devredilmesi, sürdürülebilir PKU yönetiminin temel unsurlarıdır.

KAYNAKÇA

1. Nulmans, I., Lequeue, S., Desmet, L., Neuckermans, J., & De Kock, J. (2025). Current state of the treatment landscape of phenylketonuria. Orphanet Journal of Rare Diseases, 20(1), 281. doi:10.1186/s13023-025-03840-y

2. van Wegberg, A. M. J., MacDonald, A., Ahring, K., Bélanger-Quintana, A., Blau, N., Bosch, A. M., . . . van Spronsen, F. J. (2017). The complete European guidelines on phenylketonuria: Diagnosis and treatment. Orphanet Journal of Rare Diseases, 12(1), 162. doi:10.1186/s13023-017-0685-2

3. Chace, D. H., Millington, D. S., Terada, N., Kahler, S. G., Roe, C. R., & Hofman, L. F. (1993). Rapid diagnosis of phenylketonuria by quantitative analysis for phenylalanine and tyrosine in neonatal blood spots by tandem mass spectrometry. Clinical Chemistry, 39(1), 66–71. doi:10.1093/clinchem/39.1.66

4. De Silva, V., Oldham, C. D., & May, S. W. (2010). L-Phenylalanine concentration in blood of phenylketonuria patients: A modified enzyme colorimetric assay compared with amino acid analysis, tandem mass spectrometry, and HPLC methods. Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, 48(9), 1271–1279. doi:10.1515/CCLM.2010.271

5. Wilcken, B., & Wiley, V. (2008). Newborn screening. Pathology, 40(2), 104–115. doi:10.1080/00313020701813743

6. McHugh, D. M. S., Cameron, C. A., Abdenur, J. E., Abdulrahman, M., Adair, O., Al Nuaimi, S. A., . . . Zakowicz, W. M. (2011). Clinical validation of cutoff target ranges in newborn screening of metabolic disorders

by tandem mass spectrometry: A worldwide collaborative project. Genetics in Medicine, 13(3), 230–254. doi:10.1097/GIM.0b013e31820d5e67

7. Blau, N., Hennermann, J. B., Langenbeck, U., & Lichter-Konecki, U. (2011). Diagnosis, classification, and genetics of phenylketonuria and tetrahydrobiopterin (BH4) deficiencies. Molecular Genetics and Metabolism, 104(Suppl.), S2–S9. doi:10.1016/j.ymgme.2011.08.017

8. Opladen, T., Hoffmann, G. F., & Blau, N. (2012). An international survey of patients with tetrahydrobiopterin deficiencies presenting with hyperphenylalaninaemia. Journal of Inherited Metabolic Disease, 35(6), 963–973. doi:10.1007/s10545-012-9506-x

9. van Spronsen, F. J., van Dijk, T., Smit, G. P. A., van Rijn, M., Reijngoud, D. J., Berger, R., & Heymans, H. S. A. (1996). Large daily fluctuations in plasma tyrosine in treated patients with phenylketonuria. The American Journal of Clinical Nutrition, 64(6), 916–921. doi:10.1093/ajcn/64.6.916

10. van Spronsen, F. J., van Rijn, M., van Dijk, T., Smit, G. P. A., Reijngoud, D. J., Berger, R., & Heymans, H. S. A. (1993). Plasma phenylalanine and tyrosine responses to different nutritional conditions (fasting/postprandial) in patients with phenylketonuria: Effect of sample timing. Pediatrics, 92(4), 570–573. doi:10.1542/peds.92.4.570

11. Shapira, E., Blitzer, M. G., Miller, J. B., & Africk, D. K. (1989). Biochemical genetics: A laboratory manual. New York, NY: Oxford University Press.

12. Blaskovics, M. E., Schaeffler, G. E., & Hack, S. (1974). Phenylalaninaemia. Differential diagnosis. Archives of

Disease in Childhood, 49(11), 835–843. doi:10.1136/adc.49.11.835

13. National Institutes of Health Consensus Development Panel. (2001). National Institutes of Health Consensus Development Conference statement: Phenylketonuria: Screening and management, October 16–18, 2000. Pediatrics, 108(4), 972–982. doi:10.1542/peds.108.4.972
14. Gassió, R., Artuch, R., Vilaseca, M. A., Fusté, E., Boix, C., Sans, A., & Campistol, J. (2005). Cognitive functions in classic phenylketonuria and mild hyperphenylalaninaemia: Experience in a paediatric population. Developmental Medicine & Child Neurology, 47(7), 443–448. doi:10.1017/S0012162205000861
15. Waisbren, S. E., Noel, K., Fahrbach, K., Cella, C., Frame, D., Dorenbaum, A., & Levy, H. (2007). Phenylalanine blood levels and clinical outcomes in phenylketonuria: A systematic literature review and meta-analysis. Molecular Genetics and Metabolism, 92(1–2), 63–70. doi:10.1016/j.ymgme.2007.05.006
16. Fonnesbeck, C. J., McPheeters, M. L., Krishnaswami, S., Lindegren, M. L., & Reimschisel, T. (2013). Estimating the probability of IQ impairment from blood phenylalanine for phenylketonuria patients: A hierarchical meta-analysis. Journal of Inherited Metabolic Disease, 36(5), 757–766. doi:10.1007/s10545-012-9564-0
17. Widaman, K. F. (2009). Phenylketonuria in children and mothers: Genes, environments, behavior. Current Directions in Psychological Science, 18(1), 48–52. doi:10.1111/j.1467-8721.2009.01604.x

18. Pode-Shakked, B., Shemer-Meiri, L., Harmelin, A., Stettner, N., Brenner, O., Abraham, S., . . . Anikster, Y. (2013). Man made disease: Clinical manifestations of low phenylalanine levels in an inadequately treated phenylketonuria patient and mouse study. Molecular Genetics and Metabolism, 110(Suppl.), S66–S70. doi:10.1016/j.ymgme.2013.10.006

19. Sanayama, Y., Nagasaka, H., Takayanagi, M., Ohura, T., Sakamoto, O., Ito, T., . . . Okano, Y. (2011). Experimental evidence that phenylalanine is strongly associated to oxidative stress in adolescents and adults with phenylketonuria. Molecular Genetics and Metabolism, 103(3), 220–225. doi:10.1016/j.ymgme.2011.03.019

20. Kono, K., Okano, Y., Nakayama, K., Hase, Y., Minamikawa, S., Ozawa, N., . . . Inoue, Y. (2005). Diffusion-weighted MR imaging in patients with phenylketonuria: Relationship between serum phenylalanine levels and ADC values in cerebral white matter. Radiology, 236(2), 630–636. doi:10.1148/radiol.2362040611

21. Manara, R., Burlina, A. P., Citton, V., Ermani, M., Vespignani, F., Carollo, C., & Burlina, A. B. (2009). Brain MRI diffusion-weighted imaging in patients with classical phenylketonuria. Neuroradiology, 51(12), 803–812. doi:10.1007/s00234-009-0574-z

22. Azen, C. G., Koch, R., Friedman, E. G., Berlow, S., Coldwell, J., Krause, W., . . . Warner, R. (1991). Intellectual development in 12-year-old children treated for phenylketonuria. American Journal of Diseases of Children, 145(1), 35–39. doi:10.1001/archpedi.1991.02160010037012

23. Sullivan, J. E., & Chang, P. (1999). Review: Emotional and behavioral functioning in phenylketonuria. Journal of

Pediatric Psychology, 24(3), 281–299. doi:10.1093/jpepsy/24.3.281

24. Burton, B. K., Leviton, L., Vespa, H., Coon, H., Longo, N., Lundy, B. D., . . . Bilder, D. (2013). A diversified approach for PKU treatment: Routine screening yields high incidence of psychiatric distress in phenylketonuria clinics. Molecular Genetics and Metabolism, 108(1), 8–12. doi:10.1016/j.ymgme.2012.11.003

25. Brumm, V. L., Bilder, D., & Waisbren, S. E. (2010). Psychiatric symptoms and disorders in phenylketonuria. Molecular Genetics and Metabolism, 99(Suppl. 1), S59–S63. doi:10.1016/j.ymgme.2009.10.182

26. Firman, S. J., Ramachandran, R., & Whelan, K. (2022). Knowledge, perceptions and behaviours regarding dietary management of adults living with phenylketonuria. Journal of Human Nutrition and Dietetics, 35(6), 1016–1029. doi:10.1111/jhn.13015

27. Teruya, K. I., Remor, E., & Schwartz, I. V. D. (2021). Factors that increase risk for poor adherence to phenylketonuria treatment in Brazilian patients. American Journal of Medical Genetics Part A, 185(7), 1991–2002. doi:10.1002/ajmg.a.62195

28. Enns, G. M., Koch, R., Brumm, V., Blakely, E., Suter, R., & Jurecki, E. (2010). Suboptimal outcomes in patients with PKU treated early with diet alone: Revisiting the evidence. Molecular Genetics and Metabolism, 101(2–3), 99–109. doi:10.1016/j.ymgme.2010.05.017

29. Burlina, A., van Spronsen, F. J., & Blau, N. (2022). Disorders of phenylalanine and tetrahydrobiopterin metabolism. In N. Blau, C. Dionisi Vici, C. R. Ferreira, C. Vianey-Saban, & C. D. M. van Karnebeek (Eds.), Physician's guide to

the diagnosis, treatment, and follow-up of inherited metabolic diseases (pp. 331–351). Cham, Switzerland: Springer. doi:10.1007/978-3-030-67727-5_20

30. Albrecht, J., Garbade, S. F., & Burgard, P. (2009). Neuropsychological speed tests and blood phenylalanine levels in patients with phenylketonuria: A meta-analysis. Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 33(3), 414–421. doi:10.1016/j.neubiorev.2008.11.001

31. Stroup, B. M., Ney, D. M., Murali, S. G., Rohr, F., Gleason, S. T., van Calcar, S. C., & Levy, H. L. (2017). Metabolomic insights into the nutritional status of adults and adolescents with phenylketonuria consuming a low-phenylalanine diet in combination with amino acid and glycomacropeptide medical foods. Journal of Nutrition and Metabolism, 2017, 6859820. doi:10.1155/2017/6859820

32. van Spronsen, F. J., van Rijn, M., Bekhof, J., Koch, R., & Smit, G. P. A. (2001). Phenylketonuria: Tyrosine supplementation in phenylalanine-restricted diets. The American Journal of Clinical Nutrition, 73(2), 153–157. doi:10.1093/ajcn/73.2.153

33. Matalon, R., Michals-Matalon, K., Bhatia, G., Grechanina, E., Novikov, P., McDonald, J. D., . . . Guttler, F. (2006). Large neutral amino acids in the treatment of phenylketonuria (PKU). Journal of Inherited Metabolic Disease, 29(6), 732–738. doi:10.1007/s10545-006-0395-8

34. van Vliet, D., Bruinenberg, V. M., Mazzola, P. N., van Faassen, M. H. J. R., de Blaauw, P., Kema, I. P., . . . van Spronsen, F. J. (2015). Large neutral amino acid supplementation exerts its effect through three synergistic mechanisms: Proof of principle in phenylketonuria mice.

PLOS ONE, 10(12), e0143833. doi:10.1371/journal.pone.0143833

35. Scala, I., Riccio, M. P., Marino, M., Bravaccio, C., Parenti, G., & Strisciuglio, P. (2020). Large neutral amino acids (LNAAs) supplementation improves neuropsychological performances in adult patients with phenylketonuria. Nutrients, 12(4), 1092. doi:10.3390/nu12041092

36. Giarratana, N., Giardino, L., Bighinati, A., Reiner, G., & Rocha, J. C. (2022). In vivo metabolic responses to different formulations of amino acid mixtures for the treatment of phenylketonuria (PKU). International Journal of Molecular Sciences, 23(4), 2227. doi:10.3390/ijms23042227

37. Burlina, A. P., Cazzorla, C., Massa, P., Loro, C., Gueraldi, D., & Burlina, A. B. (2020). The impact of a slow-release large neutral amino acids supplement on treatment adherence in adult patients with phenylketonuria. Nutrients, 12(7), 2078. doi:10.3390/nu12072078

38. Scala, I., Concolino, D., Nastasi, A., Esposito, G., Crisci, D., Sestito, S., . . . Strisciuglio, P. (2021). Beneficial effects of slow-release large neutral amino acids after a phenylalanine oral load in patients with phenylketonuria. Nutrients, 13(11), 4012. doi:10.3390/nu13114012

39. Qu, J., Yang, T., Wang, E., Li, M., Chen, C., Ma, L., . . . Cui, Y. (2019). Efficacy and safety of sapropterin dihydrochloride in patients with phenylketonuria: A meta-analysis of randomized controlled trials. British Journal of Clinical Pharmacology, 85(5), 893–899. doi:10.1111/bcp.13886

40. Burton, B. K., Grange, D. K., Milanowski, A., Vockley, G., Feillet, F., Crombez, E. A., . . . Dorenbaum, A. (2007).

The response of patients with phenylketonuria and elevated serum phenylalanine to treatment with oral sapropterin dihydrochloride (6R-tetrahydrobiopterin): A phase II, multicentre, open-label, screening study. Journal of Inherited Metabolic Disease, 30(5), 700–707. doi:10.1007/s10545-007-0605-z

41. Spaapen, L. J. M., & Rubio-Gozalbo, M. E. (2003). Tetrahydrobiopterin-responsive phenylalanine hydroxylase deficiency, state of the art. Molecular Genetics and Metabolism, 78(2), 93–99. doi:10.1016/S1096-7192(02)00229-9

42. Zurflüh, M. R., Zschocke, J., Lindner, M., Feillet, F., Chery, C., Burlina, A., . . . Blau, N. (2008). Molecular genetics of tetrahydrobiopterin-responsive phenylalanine hydroxylase deficiency. Human Mutation, 29(1), 167–175. doi:10.1002/humu.20637

43. Vernon, H. J., Koerner, C. B., Johnson, M. R., Bergner, A., & Hamosh, A. (2010). Introduction of sapropterin dihydrochloride as standard of care in patients with phenylketonuria. Molecular Genetics and Metabolism, 100(3), 229–233. doi:10.1016/j.ymgme.2010.03.022

44. Blau, N. (2023). BIOPKUdb: Database of patients and genotypes causing HPA/PKU, including BH4-responsive phenotypes [Database]. Retrieved October 6, 2026, from https://www.biopku.org/home/biopku.asp

45. Levy, H. L., Milanowski, A., Chakrapani, A., Cleary, M., Lee, P., Trefz, F. K., . . . Sapropterin Research Group. (2007). Efficacy of sapropterin dihydrochloride (tetrahydrobiopterin, 6R-BH4) for reduction of phenylalanine concentration in patients with phenylketonuria: A phase III randomised placebo-

controlled study. The Lancet, 370(9586), 504–510. doi:10.1016/S0140-6736(07)61234-3

46. Burton, B. K., Nowacka, M., Hennermann, J. B., Lipson, M., Grange, D. K., Chakrapani, A., . . . Fernhoff, P. M. (2011). Safety of extended treatment with sapropterin dihydrochloride in patients with phenylketonuria: Results of a phase 3b study. Molecular Genetics and Metabolism, 103(4), 315–322. doi:10.1016/j.ymgme.2011.03.020

47. U.S. Food and Drug Administration. (2018). Drug approval package: Palynziq (pegvaliase-pqpz). Retrieved from https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2018/761079Orig1s000TOC.cfm

48. European Medicines Agency. (2019). Palynziq. Retrieved from https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/palynziq

49. Thomas, J., Levy, H., Amato, S., Vockley, J., Zori, R., Dimmock, D., . . . PRISM Investigators. (2018). Pegvaliase for the treatment of phenylketonuria: Results of a long-term phase 3 clinical trial program (PRISM). Molecular Genetics and Metabolism, 124(1), 27–38. doi:10.1016/j.ymgme.2018.03.006

50. Mahan, K. C., Gandhi, M. A., & Anand, S. (2019). Pegvaliase: A novel treatment option for adults with phenylketonuria. Current Medical Research and Opinion, 35(4), 647–651. doi:10.1080/03007995.2018.1528215

51. Zori, R., Ahring, K., Burton, B., Pastores, G. M., Rutsch, F., Jha, A., . . . Harding, C. (2019). Long-term comparative effectiveness of pegvaliase versus standard of care comparators in adults with phenylketonuria. Molecular Genetics and Metabolism, 128(1–2), 92–101.

doi:10.1016/j.ymgme.2019.07.018Kaynak gösterme, kaynakça, dipnot, şekil, grafik şablonlarında APA 6 stili kullanılmalıdır.

GEBELİKTE KALITSAL METABOLİK HASTALIKLARIN FETAL ANATOMİK VE FENOTİPİK YANSIMALARI

M. Bora UZUNER[1]

Rulin DENİZ[2]

1. GİRİŞ

Gebelikte kalıtsal metabolik hastalıklar, enzimatik defektlerin yol açtığı multisistemik bozukluklar nedeniyle fetal gelişim sürecinde morfolojik ve fenotipik sapmalara neden olabilen klinik bir tabloyu temsil eder (Călin, 2024). Bu patolojik süreçler, metabolik yolaklardaki aksaklıkların rahim içi gelişim üzerinde yarattığı teratojenik etkilerle fetal organogenezi doğrudan tehdit ederek, erken dönemde tanımlanması gereken yapısal anomali paternlerini ortaya çıkarır (Aktaşoğlu ve ark., 2026; Brown, 1994). Özellikle mitokondriyal ve lizozomal depo hastalıklarında izlenen intrauterin büyüme geriliği, mikrosefali ve kraniyofasiyal malformasyonlar gibi anatomik bulgular, bu hastalıkların embriyonik gelişim üzerindeki yıkıcı etkilerini somutlaştırmaktadır (Yekedüz ve ark., 2025). Fetal dönemde gözlemlenen asit, hidrops fetalis, ekojenik böbrek yapısı veya iskelet sistemine ait disostozisler gibi spesifik olmayan görüntüleme bulguları, metabolik yollardaki enerji yetersizliği veya toksik bir intrauterin ortamın doğrudan birer yansımasıdır (Guibaud ve ark., 2016; Illsinger ve Das, 2010).

[1] Doç. Dr., Bandırma Onyedi Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anatomi Anabilim Dalı, ORCID: 0000-0001-6557-3086.

[2] Doç. Dr., Bandırma Onyedi Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, ORCID: 0000-0002-7306-8212.

Bu kapsamda, özellikle santral sinir sistemindeki ventrikülomegali ve kortikal malformasyonlar gibi nörogörüntüleme bulguları, altta yatan metabolik bozukluğun kritik fenotipik dışavurumları olarak kabul edilmektedir (Wah ve Law, 2023). Bu çalışmanın temel amacı, antenatal dönemde saptanan bu morfolojik varyasyonların otojenik kökenlerini anatomik bir perspektifle inceleyerek, söz konusu metabolik kusurların fetal doku mimarisi üzerindeki özgün fenotipik izlerini sistematik olarak tanımlamaktır.

Çalışmamız, metabolik bozuklukların fetal gelişim üzerindeki izlerini dört ana eksende incelemektedir: İlk olarak erken embriyolojik dönemdeki organogenez etkilenimi ele alınmakta, ardından morfolojik sapmalara yol açan moleküler ve hücresel patogenez mekanizmaları aydınlatılmaktadır. Üçüncü bölümde, bu patolojik süreçlerin organ sistemlerindeki belirgin fenotipik imzaları haritalandırılmakta; son bölümde ise uterus içinde saptanan anatomik bulguların doğum sonrası klinik tabloyu ne ölçüde öngördüğü bütüncül bir yaklaşımla ortaya konmaktadır.

2. METABOLİK BOZUKLUKLARIN EMBRİYOLOJİK GELİŞİM VE ORGANOGENEZ ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ

İntrauterin dönemde karbonhidrat, yağ asidi ve protein metabolizmasındaki enzim eksiklikleri, embriyonik doku diferansiyasyonunu bozarak özellikle enerji eksikliği ve toksik birikim kaynaklı yapısal bozukluklara zemin hazırlar (Önal, 2018). İntoksikasyon tipi bozukluklarda organogenez süreci genellikle korunurken, enerji eksikliğiyle seyreden hastalıklar doğrudan mitokondriyal ve sitoplazmik metabolik süreçleri etkileyerek yapısal anomalilere yol açmaktadır (Önal, 2018). Örneğin, maternal fenilketonüri vakalarında yüksek fenilalanin

düzeyleri, teratojenik etkiler aracılığıyla mikrosefali ve konjenital kalp defektleri gibi belirgin dismorfik tabloların gelişimini tetiklemektedir (Erol ve ark., 2017). Glikojen depo hastalıkları gibi karbonhidrat metabolizmasını etkileyen süreçler ise karaciğer ve kalp gibi organlarda kronik yüklenme sonucu doku bütünlüğünde bozulmalara ve end-organ hasarına neden olabilmektedir (Wilcox, 2018).

Metabolomik profil analizleri, fetal santral sinir sistemi anomalileri ile maternal metabolik ortam arasındaki karmaşık etkileşimleri aydınlatmada yeni bir teşhis katmanı sunmaktadır (Reçber ve ark., 2023). Bu biyobelirteçler, genetik varyantların anatomik fenotiplerle eşleştirilmesinde fonksiyonel bir araç işlevi görerek, klinik olarak belirsiz vakalarda morfolojik sapmaların erken dönemde ayırt edilmesine olanak tanımaktadır (Araji ve ark., 2025). Ayrıca, galaktozemi gibi nadir metabolik tablolarda izlenen prenatal ovaryan yetmezlik ve doku hasarı bulguları, spesifik enzim eksikliklerinin endokrin ve üreme sistemi morfolojisi üzerindeki yıkıcı etkilerini göstermektedir (Banerjee ve ark., 2012). Benzer şekilde, lizozomal depo hastalıklarında görülen erken dönem dismorfik bulgular, protein trafiğindeki aksaklıkların iskelet ve yumuşak doku mimarisinde kalıcı hücresel bozukluklara yol açtığına işaret etmektedir (Kimonis, 2014).

Söz konusu biyokimyasal düzensizlikler, özellikle embriyonik dönemdeki hücresel göç ve doku gelişimi süreçlerini doğrudan etkileyerek, dismorfik özelliklerin klinik ortaya çıkışında mekanistik bir rol oynamaktadır (Coman ve ark., 2008). Öte yandan, üre döngüsü defektleri veya hiperhomosisteinemi gibi durumlarda, maternal metabolik dengesizlikler vasküler endotel üzerinde yarattığı olumsuz etkilerle fetal iskemi ve buna bağlı organ gelişimi geriliklerini tetikleyebilmektedir (Spronsen ve ark., 2003). Maternal fenilketonüri gibi iyi kontrol edilemeyen metabolik tablolar ise yalnızca doku düzeyinde değil, aynı

zamanda fetüste mikrosefali ve karakteristik fasiyal dismorfizmlerin gelişimiyle sonuçlanan sistemik anatomik yansımalar oluşturmaktadır (Aktaşoğlu ve ark., 2026).

Bu teratojenik süreç, zihinsel engellilik ve intrauterin büyüme geriliğinin yanı sıra ciddi konjenital kardiyak malformasyonların embriyolojik süreçlerde kalıcı anatomik defektler olarak yerleşmesine neden olmaktadır (Yıldız, 2014). Ayrıca, makromolekül sentezi ve matriks bütünlüğünü etkileyen Loeys-Dietz sendromu gibi bağ dokusu bozuklukları, uterin vasküler yapıların ve aortik bütünlüğün anatomik değişimine yol açarak fetal perfüzyon üzerinde kritik sonuçlar doğurabilmektedir (Blakemore, 2021). Benzer şekilde, maternal metabolizmadaki amino asit dengesizlikleri, plasental transport mekanizmalarını bozarak fetal organ sistemlerinde hücresel düzeyde enerji kıtlığına ve doku mimarisinde yapısal yetersizliklere yol açmaktadır (Herring ve ark., 2018).

Ek olarak, yapısal anomalisi olan fetüslerin bir kısmında standart tarama yöntemleriyle tanımlanamayan genetik nedenlerin varlığı, bu metabolik yolakların prenatal tanıda daha geniş kapsamlı genomik ve metabolomik analizlerle değerlendirilmesini zorunlu kılmaktadır (Araji ve ark., 2025; Parfieniuk ve ark., 2018). Bu bağlamda, metabolik bozuklukların gebelikteki yönetiminde multidisipliner bir yaklaşım benimsemek, maternal ve fetal komplikasyon risklerini minimize etmek adına kritik öneme sahiptir (Hopkins ve ark., 2018).

3. FETAL DÖNEMDE MORFOLOJİK VE ANATOMİK DEĞİŞİKLİKLERİN PATOGENEZİ

Fetal dönemde saptanan morfolojik ve anatomik değişikliklerin patogenezi, klasik "tek gen – tek enzim – tek hastalık" mantığıyla açıklanamayacak kadar çok katmanlı bir

yapı sunar. Tek gen defektleri majör malformasyon olgularının %10'una kadarını oluşturmakla birlikte, bu olguların yalnızca küçük bir kısmı moleküler düzeyde ayrıntılı biçimde analiz edilebilmiştir. Spesifik enzim defektleriyle ilişkili karakteristik gelişimsel anomali paternlerinin tanınması, metabolik ortamın normal embriyonik gelişimdeki kritik rolünü öne çıkarmış ve biyokimyasal anormalliklerin belirli teratojenik etkilerle korelasyonunu mümkün kılmıştır (Brown, 1994). Yapısal malformasyonların spesifik biyokimyasal temelleri aydınlatıldıkça, majör gelişimsel anomalili hastalarda metabolik incelemelerin rutinleşmesi ve böylece insan teratogenezinin moleküler mekanizmalarının netleşmesi beklenmektedir (Brown, 1994).

3.1. Genel Patogenetik Çerçeve ve Bozukluk Sınıflandırması

Kalıtsal metabolik hastalıkların fetal gelişim üzerindeki yıkıcı etkisi, literatürde dört temel mekanizma üzerinden modellenmektedir: (i) toksik bir intrauterin ortamın oluşması, (ii) hücresel düzeyde enerji eksikliği, (iii) membran içeriği ile işlevinin modifikasyonu ve (iv) intrauterin gen ifadesinin normal düzeninin bozulması (Illsinger ve Das, 2010; Weiss ve ark., 2022). Bu dört mekanizmanın ortak paydası, fetüsün erken prenatal ve neonatal gelişim boyunca mitokondriyal/enerji, karbonhidrat, lizozomal ve amino asit metabolizmasında belirgin adaptasyon süreçleri yaşamasıdır; bu nedenle belirli yolaklardaki defektler henüz intrauterin dönemdeyken klinik önem kazanabilmektedir (Illsinger ve Das, 2010).

Söz konusu bozukluklar patogenetik davranışlarına göre üç ana kategoriye ayrılır: intoksikasyon tipi (klasik galaktozemi, ornitin transkarbamilaz eksikliği ve maternal fenilketonüri), depo tipi ve enerji eksikliği tipi (uzun zincirli yağ asidi oksidasyon bozuklukları, piruvat dehidrojenaz eksikliği ve solunum zinciri

defektleri) (Illsinger ve Das, 2010). Bu sınıflandırma, aynı başlık altında toplanan fenotiplerin neden farklı zaman pencerelerinde ve farklı organ sistemlerinde belirdiğini açıklığa kavuşturur.

Karşılaştırmalı bir çerçeve olarak, ilaç kaynaklı teratogenez literatüründe altı mekanizma tanımlanmıştır: folat antagonizması, nöral krest hücresi bozulması, endokrin bozulma, oksidatif stres, vasküler bozulma ve reseptör/enzim aracılı spesifik teratogenez. Ancak bu mekanizmaların tanımlanması, patojenik bir sürecin embriyonik yaş, maruziyet süresi, doz ve genetik yatkınlığa bağlı olarak değişken sonuçlar üretebileceğini göstermektedir (Gelder ve ark., 2010). KMH'lerde bu ilke, maruziyetin kaynağının maternal metabolizma olduğu klinik durumlarda doğrudan karşılık bulur.

3.2. Toksik Metabolit Birikimi ve Plasental Taşıma Mekanizmaları

KMH'lerde dismorfizmin kesin etiyolojisi tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte; biyokimyasal sapmaların embriyogenez sırasında in vivo teratojenik etki yaratabileceği, bunun doğrudan sorumlu metabolitin yükselmesinden (en açık örnek maternal fenilketonüri) ya da ikincil epigenetik modifikasyonlardan kaynaklanabileceği öne sürülmektedir (Coman ve ark., 2008).

Maternal PKU, plasental taşıma düzeyinde ayrıntılı biçimde çalışılmış en tipik modeldir. İnsan plasental sinsityotrofoblast fırça kenarı ve bazal membran vezikülleriyle yapılan çalışmalar, fenilalanin için plasental taşımanın doygunluğa ulaşmasının, maternal konsantrasyonlar ağır biçimde yükselse dahi amino asidin fetüse ulaşmasını sınırlamasının olası olmadığını göstermiştir. Ancak yükselmiş maternal fenilalanin düzeyleri, L-tirozin ve daha az ölçüde L-triptofanın fırça kenar membranı üzerinden fetüse ulaşmasını ciddi biçimde engellemektedir (Kudo ve Boyd, 1990). Deneysel kanıtlar bu

öngörüyü desteklemektedir: fenilalanin yüklenmiş gebe sıçanlarda fetal plazma ve dokulara lösin alımı azalmış, buna karşılık üre dağılımı gruplar arasında aynı kalmıştır; yani maternal hiperfenilalaninemi plasenta boyunca kan akımını etkilememekte, ancak aktif amino asit transportunu bozarak fetal dokularda belirgin bir amino asit dengesizliği yaratmaktadır. Aynı çalışmada, etkilenen fetal kalp ve beyinde polisomların disagregasyonu, ribonükleaz aktivitesinde değişiklik olmaksızın gözlenmiş; araştırmacılar bu hücresel değişikliklerin maternal PKU'daki konjenital kalp hastalığı ve zihinsel geriliğe doğrudan katkıda bulunabileceğini belirtmiştir (Okano ve ark., 1985).

Kan-beyin bariyeri düzeyinde ise L-fenilalanin taşınması stereospesifik, sodyumdan bağımsız ve doygunluğa ulaşabilen bir taşıyıcı aracılığıyla gerçekleşir. Bu taşıyıcının afinitesi diğer dokulardaki karşılaştırılabilir sistemlerden çok daha yüksek olduğundan inhibisyona aşırı duyarlıdır. Hiperfenilalanineminin beyne nötr amino asit akışını bloke etmesinin beyin hasarının patofizyolojisine katkıda bulunduğu öne sürülmekle birlikte, fetal beyindeki kan-beyin bariyeri taşıma mekanizmaları hakkındaki mevcut veri maternal PKU tedavisine ilişkin kesin klinik sonuçlar çıkarmak için henüz yetersizdir (Gardiner, 1990). Klinik düzeyde taşıyıcı sistemin kritik rolü, PKU hastalarında büyük nötr amino asitlerin beyin dokusuna fenilalanin girişini bloke ettiğinin gösterilmesiyle doğrulanmıştır (Pietz ve ark., 1999).

Patogenezdeki temel belirsizlik noktası, ana toksik ajanın kimliğidir. Maternal PKU'da plasental amino asit yoğunlaştırması nedeniyle fetüs, annedekinden daha yüksek fenilalanin konsantrasyonuna maruz kalır; ancak fenilalaninin tek başına toksik ajan olduğu kesin değildir. Fenilalanin verilerek (çoğu kez fenilalanin hidroksilaz inhibitörü eşliğinde) hiperfenilalaninemik hâle getirilen hayvan modelleri, tam maternal PKU sendromunu tam olarak rekapitüle edememektedir. Buna karşılık bu modellerde fetüs ve yenidoğanlarda vücut/beyin büyümesinde

azalma ve yavrularda öğrenme bozukluğu kanıtları izlenebilmektedir (HL, 1987).

Maternal toksisite ile konjenital malformasyon ve intrauterin ölüm arasındaki ilişki; fenilketonüri ve diyabetin yol açtığı maternal homeostatik değişikliklerin yanı sıra toksemi, lösemi, yanıklar, alkol, aminopterin, izotretinoin ve olasılıkla trimethadione ile de gösterilmiştir. Bu etkenler arasında benzer bir anomali paterni (pre- ve postnatal gelişim eksiklikleri, orta yüz hipoplazisi, yarık damak, atriyal veya ventriküler septal defektler, patent duktus arteriozus, hipospadias, herniler) tanımlanmış ve bu ortak örüntü, farklı etiyolojilerin ortak bir maternal fizyolojik son yolağa yakınsadığını düşündürmüştür (Khera ve Hook, 1987).

3.3. Makromolekül Sentez ve Yıkım Bozuklukları

Dismorfik özellik gösteren KMH'lerin büyük bölümü, makromoleküllerin sentez veya yıkımını etkileyen defektlerden kaynaklanır: kollajen, elastin, kemik minerali, proteoglikanlar, glikoproteinler ve trigliseritler. Bu defektler tek bir enzimi ya da lizozom ve peroksizom gibi spesifik organellerdeki çok sayıda enzimi etkileyebilir veya sentez ile yıkımın hormonal kontrolünü bozabilir. Homosistinüride olduğu gibi basit molekül katabolizmasını etkileyen defektlerde ise biriken metabolitler makromoleküller üzerinde ikincil etki gösterir; ancak çok sayıda olguda biyokimyasal anormallik ile dismorfik özellik arasındaki korelasyon henüz tam olarak anlaşılamamıştır (Clayton ve Thompson, 1988).

Yıllar içinde klasik "dismorfik sendrom" kabul edilen tablolar ile KMH'ler arasındaki sınırlar bulanıklaşmıştır. Klasik bir dismorfik sendrom olan Smith-Lemli-Opitz sendromunda spesifik metabolik defektin keşfi, bir noktada tüm kalıtsal dismorfik sendromların henüz spesifik metabolik defekti tanımlanmamış birer KMH olarak görülmesi gerektiği önerisine

yol açmıştır. Öte yandan Hurler hastalığının fiziksel özellikleri "dismorfik" sayılırsa, fiziksel anormallik gösteren her kalıtsal metabolik hastalığın dismorfik sendrom olarak değerlendirilmesi icap etmektedir (Clarke, 2005).

3.4. Kolesterol Sentez Defektleri ve Hedgehog Sinyal Yolağı

KMH kaynaklı malformasyonların patogenezinde moleküler düzeyde en net kanıtlanmış mekanizma, kolesterol sentezi bozuklukları ile Hedgehog sinyal yolağı arasındaki doğrudan ilişkidir. Hedgehog proteininin otokatalitik yarılması sırasında proteinin amino-terminal sinyal bölgesine kovalent olarak bir kolesterol molekülü eklenir; bu modifikasyon proteinleri plazma membranına bağlar ve gelişim sırasındaki salınım ile doku içi hareketini düzenler. Sonic hedgehog nöral tüp ve ekstremite paternleşmesinde, Indian hedgehog endokondral kemik oluşumunda, Desert hedgehog ise normal testis gelişiminde işlev görür (Porter, 2002).

Hedgehog sinyalindeki bozulma, kolesterol sentez bozukluklarındaki gelişimsel anomalilerin temelinde yer alır: Shh sinyali SLOS'ta ve post-skualen kolesterol biyosentezi inhibitörleriyle muamele edilen model sistemlerde bozulmuş görünmektedir. 3β-hidroksisterol Δ^7-redüktaz aktivitesinin farmakolojik inhibisyonu teratojeniktir ve Shh–/– fare embriyonlarında ya da SHH mutasyonu veya ağır SLOS taşıyan bireylde görülen holoprozensefali fenotipini oluşturur. AY9944 inhibitörünün, ventral nöral tüpte Shh'nin yanı sıra gelişimsel açıdan kritik transkripsiyon faktörleri Otx2 ve Pax6'nın normal ifadesini de bozduğu gösterilmiştir (Porter, 2002).

Hedef dokunun Shh'ye yanıt verme yeteneğinin kaybı da patogenetik sürece dahildir: veratrum alkaloidleri ve kolesterol biyosentezinin distal inhibitörleri, Shh sinyal yolunu spesifik olarak bloke etmekte; ancak Shh'nin otomatik işlenmesi

sırasındaki sterol modifikasyonunu önlemeyip hedef dokuların Shh'ye yanıtını — olasılıkla Patched proteinindeki sterol algılama bölgesi üzerinden — inhibe etmektedir (Cooper ve ark., 1998). Klinik gözlemler bu deneysel verilerle örtüşür: RSH/Smith-Lemli-Opitz sendromunda 7-dehidrokolesterol düzeyleri artmıştır ve 3β-hidroksi-steroid-Δ^7-redüktaz defekti mevcuttur; çeşitli holoprozensefali formlarına sahip 4 hastada biyokimyasal olarak RSH/SLOS tanısı konmuş ve malformasyonların patogenezinde anormal sterol metabolizmasının rolü gösterilmiştir (Kelley ve ark., 1996).

Mekanizmanın maternal tarafı da kanıtlanmıştır: 103 konjenital kalp hastalığı olgusunda yapılan tüm genom dizilemesiyle CYP51A1 geninde tekrarlayan bir varyant (c.1147 A > G, p.Ile383Val) tanımlanmış; bu varyant kolesterol sentezini bozarak Hedgehog sinyali üzerinden konjenital kalp hastalığına yol açmıştır. En dikkat çekici bulgu, maternal diyetle kolesterol alımının artırılmasının mutant yavrularda konjenital kalp hastalığı riskini etkili biçimde azaltmasıdır. Bu bulgu, gebelikte düşük maternal kolesterolün Hh sinyalini inhibe ederek yavruda konjenital kalp hastalığı riskini artırdığını ve maternal kolesterol desteğinin bu riski önleyebileceğini ortaya koymaktadır (Gu ve ark., 2025).

3.5. Enerji Eksikliği ve Mitokondriyal Oksidasyon Kusurları

Enerji eksikliği tipi bozukluklarda fetal patogenez, doğrudan oksidatif kapasitenin yetersizliği üzerinden işler. Fare modellerinde fetal mitokondriyal trifonksiyonel protein (MTP) eksikliğinin, maternal komplikasyon olmaksızın intrauterin büyüme geriliği yarattığı gösterilmiştir. Plasenta ve fetüste MTP'nin erken ifadesi, plasenta ve/veya fetüsün uzun zincirli yağ asidi oksidasyonuna enerji kaynağı olarak bağımlı olduğunu düşündürmektedir. MTPa–/– fetüslerde uzun zincirli serbest yağ

asitleri ve açilkarnitinlerin biriktiği saptanmış; bu nedenle intakt mitokondriyal uzun zincirli yağ asidi oksidasyonunun fetal gelişim için zorunlu olduğu ve bozulmasının fetal büyümeyi kısıtladığı sonucuna varılmıştır (Ibdah ve ark., 2001).

İnsan ve hayvan modellerinde bu tabloyu destekleyen kanıtlar tutarlıdır. İntrauterin büyüme geriliği olgularının çoğu, plasental kütle ve işlevdeki azalmaya bağlı olarak fetal besin ve oksijen mevcudiyetinin düşmesinden kaynaklanır; glukoz, laktat ve amino asitler fetal dokularda enerji üretimi ve doku büyütülmesi için kullanılan başlıca okside edilebilir substratlardır (Pendleton ve ark., 2021). Koyun modelinde erken başlangıçlı fetal büyüme kısıtlanmasında fetal kalpte GLUT4 proteininin ve yağ asidi substrat taşıyıcılarının (FATP, CD36 gen ifadesi) anlamlı biçimde azaldığı, ayrıca mitokondri sayısının ve elektron taşıma zinciri komplekslerinin (kompleks II ve IV) miktarının düştüğü saptanmıştır (Dimasi ve ark., 2023).

Metabolik imza, dolaşımdaki metabolitler düzeyinde de ölçülebilir: umbilikoplacental embolizasyon uygulanan koyun fetüslerinde dolaşımdaki uzun zincirli açilkarnitinler kontrollere kıyasla anlamlı derecede yükselmiştir (C14: kontrol 0.012 ± 0.005 nmol/ml'ye karşı IUGR 0.018 ± 0.005 nmol/ml, $P < 0.05$; C18: kontrol 0.027 ± 0.009 nmol/ml'ye karşı IUGR 0.043 ± 0.024 nmol/ml, $P < 0.05$; $n = 12$ kontrol, $n = 12$ IUGR) ve bu tablo fetal organlarda yağ asidi metabolizmasının bozulduğuna işaret etmektedir. Sarcolemmal yağ asidi taşıyıcıları, açilasyon enzimleri, mitokondriyal taşıyıcı, β-oksidasyon enzimleri ve TCA siklusu enzimine ait mRNA düzeyleri IUGR miyokardında baskılanmıştır ($P < 0.05$) (Drake ve ark., 2021). İskelet kasında ise büyüme kısıtlanmış fetüslerde 2284 gen farklı ifade edilmiş (FDR ≤ 0.05); yukarı regüle olan genler otofaji, HIF-1, AMPK ve FOXO sinyal yolaklarında zenginleşmiş (tümü FDR < 0.05), piruvatla ölçülen mitokondriyal oksijen tüketim hızı düşmüş ($p < 0.01$), buna karşılık yağ asidi oksidasyonu enzimlerini kodlayan

genler yukarı regüle olmuştur. Yani fetal kas, azalan piruvat oksidasyonunu yağ asidi oksidasyonuyla telafi etmeye çalışmaktadır (Zhao ve ark., 2023). Bu telafi paternleri, enerji eksikliği tipi bozukluklarda fetal dokunun adaptif ama yetersiz bir yanıt geliştirdiğini göstermektedir.

3.6. Peroksizomal Bozukluklar ve Nöronal Migrasyon Defektleri

Zellweger sendromunun en ağır formunu oluşturduğu peroksizom biyojenez bozuklukları, anormal santral sinir sistemi nöronal migrasyonu ve ağır nörolojik disfonksiyon ile sonuçlanır (Faust ve ark., 2005). PEX2–/– fare modelinde, gelişmekte olan serebral korteks ve serebellumdaki migrasyon bozukluklarına ek olarak nöronal farklılaşma, çoğalma ve sağkalım kusurlarının da santral sinir sistemi malformasyonlarına katkıda bulunduğu gösterilmiştir (Faust ve ark., 2005). Bu modelde plazmada çok uzun zincirli yağ asitlerinin biriktiği ve eritrosit plazmalojenlerinin eksik olduğu, adrenal kortekste karakteristik lameller lipid inklüzyonları biçiminde anormal lipid depolanması bulunduğu, yenidoğan mutant farelerin santral sinir sisteminde ise serebral kortekste düzensiz laminasyon ve altta yatan beyaz maddede artmış hücre yoğunluğu saptandığı bildirilmiştir (Faust ve Hatten, 1997).

Patogenezin hücre içi mi yoksa hücre dışı mı belirlendiği sorusu, dokuya seçici kurtarma deneyleriyle yanıtlanmaya çalışılmıştır. Pex5 nakavt farelerde peroksizomların beyinde ya da karaciğerde seçici olarak yeniden oluşturulması, her iki kurtarma suşunda da nöronal migrasyon defektinde anlamlı düzelme sağlamıştır; her iki dokuda eşzamanlı kurtarma ise migrasyon paternini yaban tip farelerden ayırt edilemez hâle getirmiştir. Karaciğerde kurtarılan farelerde migrasyondaki düzelmeye beyindeki çok uzun zincirli yağ asidi, dokosaheksaenoik asit veya plazmalojen düzeylerinde değişiklik

eşlik etmemiştir — bu bulgu, başka metabolik faktörlerin de nöronal migrasyon sürecini etkileyebileceğini göstermektedir (Janssen ve ark., 2003).

Mekanizmanın en somut moleküler açıklaması, glutamat reseptörü işlev bozukluğu üzerinden gelmiştir: Zellweger hastalığında ve peroksizomal matriks proteinleri için import reseptörü Pxr1'den yoksun farelerde, migrasyon defektinin N-metil-D-aspartat (NMDA) glutamat reseptörü aracılı kalsiyum mobilizasyonundaki bozulmadan kaynaklandığı gösterilmiştir. Bu NMDA reseptör işlev bozukluğu, peroksizom bozukluğuyla ilişkili bir trombosit aktive edici faktör (PAF) eksikliğine bağlanmıştır (Gressèns ve ark., 2000).

Buna karşılık patogenez modeli tamamen kapanmış değildir: peroksizomal membran proteini PEX11β eksikliği olan fareler, Zellweger sendromunun bir çok patolojik özelliğini (nöronal migrasyon defektleri, artmış nöronal apoptoz, gelişimsel gecikme, hipotoni ve neonatal letalite) gösterirken, peroksizomal protein importunda saptanabilir bir defekt olmaksızın ve yalnızca hafif β-oksidasyon ile eter lipid biyosentezi kusurlarıyla seyredebilmiştir. Bu bulgu, Zellweger sendromunun nörolojik patolojik özelliklerinin peroksizomal enzim yanlış yerleşimi olmadan da ortaya çıkabileceğini göstermekte ve mevcut patogenez modellerini sorgulatmaktadır (Li ve ark., 2002). Nihai fenotipin, hücre içi ve hücre dışı faktörlerin bileşkesini yansıttığı kabul edilmektedir; nitekim safra asidi tedavisi PEX2–/– farelerin sağkalımını ve büyümesini artırmakta ve serebellar gelişimin bazı yönlerini düzeltmektedir (Faust ve ark., 2005).

3.7. Depo Hastalıklarında Fetal Hidrops Patogenezi

Fetal hidrops, lizozomal depo hastalıklarının bilinen dramatik bir manifestasyonudur ve patogenezi çok faktörlüdür. Başlıca mekanizma, depolanan materyale ikincil gelişen visseromegaliye bağlı venöz kan dönüşünün obstrüksiyonudur.

Buna ek olarak aşırı sıvı toplanması, hipersplenizm kaynaklı anemi ve depo hücreleriyle infiltrasyona bağlı eritropoetik kök hücrelerin azalmasından kaynaklanabilir; asitin diğer fizyolojileri arasında konjestif kalp yetmezliği, hipoproteinemi ve karaciğer disfonksiyonu yer alır (Al-Kouatly ve ark., 2020; Whybra ve ark., 2012). Olgu düzeyinde bu mekanizmalar farklı hastalıklarda belgelenmiştir: galaktosialidozun 142 olgusunda 16 fetal hidrops, mukopolisakkaridoz tip VII'nin 88 olgusunda 40 fetal hidrops, serbest sialik asit depo hastalığının ise 116 olgusunda 24 fetal hidrops vakası bildirilmiştir (Al-Kouatly ve ark., 2020). Nedensel dağılım sistematik olarak da incelenmiştir: 22 olgu serisi ve toplam 2678 non-immün hidrops fetalis olgusunu kapsayan bir derlemede, herhangi bir lizozomal depo hastalığı için test edilen olgularda genel insidans %6.6 (177/2663), idiyopatik hidrops olgularında ise %8.2 (177/2151) bulunmuştur. Non-immün hidrops fetaliste en sık saptanan lizozomal depo hastalıkları mukopolisakkaridoz tip VII, galaktosialidoz, infantil sialik asit depo hastalığı, Gaucher hastalığı, GM1 gangliozidoz ve sialidozdur; bu hastalıkların en sık görülenlerinin %40'ından fazlası potansiyel postnatal tedaviye sahiptir (Iyer ve ark., 2021).

Klinik önemi açısından: non-immün hidrops fetalis perinatal dönemdeki genel mortalitenin %3'ünü oluşturan nadir bir durumdur ve lizozomal depo hastalıklarının nedenler arasında düşünülmesi olağandışıdır; bildirilen insidans yaklaşık %1 düzeyindedir, olguların yaklaşık %18'i ise idiyopatik olarak sınıflandırılmaktadır. Bugüne kadar 12 farklı lizozomal depo hastalığı non-immün hidrops fetalis ile ilişkilendirilmiştir ve bildirilen hastaların çoğunda daha önce araştırılmamış bir aile öyküsü mevcuttur; araştırmacılar, lizozomal depo hastalıklarının non-immün hidrops fetalisteki insidansının önceki çalışmalarda bildirilen %1'den belirgin biçimde yüksek olduğunu varsaymaktadır (Whybra ve ark., 2012). Hidropsun yanı sıra depo hastalıklarında daha sınırlı anatomik bulgular da tanımlanmıştır:

infantil serbest sialik asit depo hastalığı ve Salla hastalığı masif fetal asit ile; mukopolisakkaridoz tip IVA ise prenatal manifestasyon olarak hidrops fetalis ile bildirilmiş ve tanı koryon villus örneklemesi veya amniyosentez ile doğrulanmıştır. Mukopolisakkaridoz tip VII, non-immün hidrops fetalisin en sık sunum biçimi olarak tanınmıştır; GM1 gangliozidozda ise geçici ya da kalıcı non-immün hidrops veya konjenital asit en az beş kez tanımlanmıştır. I-hücre hastalığı ve Niemann-Pick tip A'da hidrops, Niemann-Pick tip C'de ciddi konjenital asit ve Wolman hastalığında masif sütlü asit sıvısı raporlanmıştır (Staretz-Chacham ve ark., 2009).

3.8. Glikozilasyon Bozukluklarında Hücre Sinyali ve Migrasyon Kusuru

Konjenital glikozilasyon bozuklukları (CDG), patogenezi hücre düzeyinde en iyi tanımlanmış KMH grubudur. Bugün 100'den fazla nadir insan genetik hastalığının farklı glikozilasyon yolaklarındaki eksikliklerden kaynaklandığı bilinmektedir ve bunların çoğu santral ve/veya periferik sinir sistemini etkiler. Hastalarda tipik olarak gelişimsel gecikme/entelektüel yetersizlik, hipotoni, nöbetler, nöropati ve çoklu organ sistemlerinde metabolik anormallikler görülür. Klinik çeşitliliğin nedeni, tüm hücre tiplerinin protein ve lipidleri farklı biçimde glikozile etmesidir. Hastalarda hücre sinyali, hücre-hücre etkileşimi ve hücre migrasyonu dahil sayısız süreci etkileyen yüzlerce yanlış glikozile ürün bulunmaktadır (Freeze ve ark., 2015). Glikan kompozisyonu ve işlevindeki bu geniş karmaşıklık, patolojiye yol açan kilit glikozile moleküllerin tanımlanmasını güçleştirmektedir (Freeze ve ark., 2015).

Klinik fenotipin multisistemik doğası bu patogenezin doğrudan yansımasıdır: 130'dan fazla hastalığı kapsayan konjenital glikozilasyon bozuklukları grubu, büyük çoğunlukla otozomal resesif seyreder ve büyüme geriliği, gelişimsel

gecikme, fasiyal dismorfizm ile değişken koagülasyon ve endokrin anormallikleri biçiminde multisistemik tutulum gösterir (Chang ve ark., 2018). Yapısal anomaliler (örneğin hızla ilerleyen serebellar atrofi), miyopatiler (konjenital müsküler distrofiler ve limb-girdle distrofileri), inme ve inme benzeri epizodlar, epileptik nöbetler, gelişimsel gecikme ve demiyelinizan nöropati tipik manifestasyonlar arasındadır; hastalarda koagülopatiler, immün disfonksiyon ile kardiyak, renal veya hepatik yetmezlik eşlik edebilmektedir (Freeze ve ark., 2012). Hastalık ailesinin genişleme hızı da patogenetik heterojenliği yansıtır: 2001'de tanımlanan 11 primer genetik glikozilasyon hastalığından (altısı N-glikan yapımında, üçü N-glikan işlenmesinde, ikisi O-glikan yapımında) sonra N-glikozilasyon defektlerinin sayısı 6'dan 12'ye çıkmış, bilinen iki O-glikozilasyon defektine beş yeni defekt eklenmiş ve ilk lipid glikozilasyon defektleri tanımlanmıştır (Jaeken ve Matthijs, 2001, 2007). Tedavi açısından yalnızca bir glikozilasyon bozukluğu için etkili bir tedavi, oral D-mannoz, mevcuttur (Jaeken ve Matthijs, 2001).

3.9. Epigenetik Modifikasyonlar ve Genotip-Fenotip Değişkenliği

KMH'lerde dismorfizmin etiyolojisine ilişkin en az anlaşılmış mekanizma, epigenetik modifikasyonlardır. Biyokimyasal sapmaların embriyogenez sırasındaki teratojenik etkisinin doğrudan metabolit yükselmesine değil, ikincil olarak epigenetik değişikliklere bağlı olabileceği öne sürülmüştür (Coman ve ark., 2008). Genel gelişim biyolojisi bu hipotezi destekleyen bir çerçeve sunar: epigenetik manzaralar embriyogenezin ve sonraki gelişimin koordineli ilerlemesini sağlamak için belirgin değişikliklere uğrar ve epigenetik düzenleyici enzimlerdeki mutasyonlar konjenital durumlarla ilişkilendirilmiştir (Dai ve ark., 2024). DNA metilasyonunun yeniden programlanması, erken embriyonik evrede genom çapında epigenetik işaretlerin kaldırılmasını ve ardından yeniden

metillenmesini içerir ve memeli gelişiminin ayrılmaz bir parçasıdır (Dai ve ark., 2024).

Klinik genetikte bu mekanizmanın açıklayıcı gücü, açıklanamayan olgularda belirginleşir: nörogelişimsel bozukluk ve konjenital anomali olgularının önemli bir bölümü tüm genom dizilemesine rağmen açıklanamamakta ve bu olguların bir kısmının, genom işlevini düzensizleştiren anormal DNA metilasyonundan kaynaklanabileceği hipotezi test edilmektedir (Barbosa ve ark., 2018). Epigenetik süreçlerin embriyonik, fetal ve pediatrik gelişim üzerindeki etkisi, metilasyon paternlerini etkileyen sapmalar üzerinden rutin ve yeni gelişen tanı testleriyle değerlendirilebilmektedir (Schenkel ve ark., 2016). Genotip–fenotip ilişkilerindeki uyuşmazlıklar — aynı hastalık mutasyonunu taşıyan monozigotik ikizlerin klinik olarak belirgin biçimde farklı olabilmesi ya da çok kuşaklı bir ailede aktarılan bir mutasyonun, aktaran ebeveynin cinsiyetine göre tamamen farklı hastalıklara yol açabilmesi — epigenomun sağlık ve hastalıktaki rolünü ortaya koymuştur; uniparental disomi bölgelerinde değişen DNA modifikasyon paternleri (epigenetik mutasyonlar) çeşitli gelişimsel ve nörolojik bozuklukların moleküler temeli olarak tanınmıştır (Zoghbi ve Beaudet, 2016).

KMH bağlamında bu mekanizmanın önemi, Bölüm 4 ve 5'te tanımlanan aynı mutasyon – farklı fenotip örüntüsüne doğrudan bir açıklama sunmasıdır. Bununla birlikte, epigenetik modifikasyonlar KMH'lerde dismorfizmin henüz kanıtlanmamış, öne sürülmüş bir mekanizmasıdır; literatürde bu alanı doğrudan test eden sistematik veri hâlâ sınırlıdır.

Tablo 1. Kalıtsal metabolik hastalıklarda hücresel ve moleküler patogenetik mekanizmalar

Patogenetik mekanizma	Moleküler temel	Hastalık / Durum
Toksik intrauterin ortam	Metabolit birikimi; plasental ve kan-beyin bariyeri taşıma rekabeti; amino asit imbalansı; polisom disagregasyonu	Maternal fenilketonüri
Membran ve makromolekül sentez/yıkım kusuru	Kollajen, elastin, kemik minerali, proteoglikan, glikoprotein ve trigliserit metabolizması bozukluğu	Homosistinüri, mukopolisakkaridozlar
Hedgehog sinyal blokajı	Kolesterolün Shh'ye kovalent bağlanması; Patched sterol algılama bölgesi; Otx2 ve Pax6 ifadesinin bozulması	SLOS ve kolesterol sentez defektleri
Enerji eksikliği	Uzun zincirli yağ asidi oksidasyonu ve mitokondriyal solunum kapasitesinin yetersizliği	MTP/LCHADD, PDH ve solunum zinciri defektleri
Nöronal migrasyon defekti	NMDA reseptör-aracılı kalsiyum mobilizasyonu; PAF eksikliği; VLCFA birikimi; bozulmuş laminasyon	Zellweger spektrumu
Fetal hidrops	Venöz dönüş obstrüksiyonu; hipersplenik anemi; eritropoetik kök hücre azalması; hipoproteinemi; karaciğer disfonksiyonu	MPS VII, galaktosialidoz, serbest sialik asit depo hastalığı
Glikozilasyon kusuru	Yanlış glikozile ürünler üzerinden hücre sinyali, hücre-hücre etkileşimi ve hücre migrasyonunun bozulması	Konjenital glikozilasyon bozuklukları
Epigenetik modifikasyon (hipotez)	DNA metilasyonu ve kromatin düzenlenmesindeki değişiklikler	KMH dismorfizmi (henüz kanıtlanmamış)
Maternal homeostatik bozukluk (ortak son yolak)	Maternal metabolik toksisite; benzer anomali paterni (orta yüz hipoplazisi, yarık damak, septal defektler, hipospadias)	PKU ve diyabetin yanı sıra alkol, warfarin, fenitoin, valproik asit

Not: *CDG: Konjenital glikozilasyon bozuklukları; KMH: Kalıtsal metabolik hastalıklar; LCHADD: Uzun zincirli 3-hidroksi-açil-CoA dehidrojenaz eksikliği; MPS: Mukopolisakkaridoz; MTP: Mitokondriyal trifonksiyonel protein; NMDA: N-metil-D-aspartat; PAF: Trombosit aktive edici faktör; PDH: Piruvat dehidrojenaz; PKU: Fenilketonüri; SLOS: Smith-Lemli-Opitz sendromu; VLCFA: Çok uzun zincirli yağ asitleri.*

4. KALITSAL METABOLİK HASTALIKLARDA SİSTEMİK ANATOMİK TUTULUM VE FENOTİPİK YANSIMALAR

Kalıtsal metabolik bozukluklar, karaciğer disfonksiyonundan iskelet sistemi malformasyonlarına kadar geniş bir spektrumda organ hasarına yol açarak, yenidoğan döneminde akut metabolik krizler veya kronik yapısal anormallikler şeklinde fenotipik dışavurum göstermektedir (Niemi, 2020). Bazı kalıtsal metabolik hastalıklar yalnızca hepatik ve nörolojik komplikasyonlarla sınırlı kalmayıp, multisistemik doku hasarı üzerinden gelişimin erken evrelerinde çeşitli dismorfik özelliklerin ve büyüme geriliklerinin temelini oluşturur (Burton, 1998). Mitokondriyal yağ asidi oksidasyon kusurları gibi süreçlerde, metabolik aksaklıkların plasental fonksiyonlar üzerindeki olumsuz etkileri, intrauterin büyüme geriliği ve organ yetmezliği gibi ciddi anatomik komplikasyonların tetikleyicisi olabilmektedir (Spiekerkoetter ve Wood, 2010). Örneğin, LCHADD vakalarında saptanan intrauterin büyüme geriliği ve plasental yetmezlik, metabolik dengesizliklerin fetal gelişim üzerindeki yıkıcı etkilerini somutlaştırmaktadır (Karall ve ark., 2015). Gebeliğin ikinci yarısında belirginleşen bu morfolojik değişiklikler; lizozomal depo hastalıkları, kolesterol sentez bozuklukları ve glikojen depo hastalıkları gibi nadir tabloların fetal görüntüleme bulguları üzerinden tanınabileceğini göstermektedir (Vianey-Saban ve ark., 2016). Uzun zincirli 3-hidroksi-açil-CoA dehidrojenaz eksikliği olan fetüsleri taşıyan heterozigot annelerde görülen akut yağlı karaciğer tablosu, maternal hepatik disfonksiyonun fetal gelişim üzerindeki sistemik etkilerini ve perfüzyon bozukluklarına bağlı gelişen yapısal riskleri net bir şekilde ortaya koymaktadır (Grecco, 2016; Knottnerus ve ark., 2018). Bu klinik tabloya eşlik eden azalmış plasental yağ asidi oksidasyonu, maternal dolaşımda uzun zincirli 3-hidroksi-açil yağ asidi metabolitlerinin

birikimine ve buna bağlı lipotoksik etkilere yol açarak gebelik prognozunu ve fetal morfogenezi doğrudan riske atmaktadır (Wilcox, 2018).

Kalıtsal metabolik hastalıklar, kökeni tek bir enzim veya taşıyıcı proteindeki defekt olsa da fenotipik dışavurumu tek bir organla sınırlı kalmayan bozukluklardır; metabolik yolaktaki blokaj, substrat birikimi ve enerji açığı üzerinden hemen her organ sisteminde yapısal iz bırakır. Bu nedenle KMH'lerin anatomik tutulumu, genotipten fenotipe giden düz bir çizgi yerine, dokuya özgü kırılganlıkla şekillenen çok katmanlı bir harita oluşturur. Literatürde 1450 KMH, multisistemik tutulum gösteren 24 kategori altında sınıflandırılmaktadır (Călin, 2024); ayrıca dismorfik özellik taşıyan 374 KMH, etkilenen organa göre (baş ve yüz, burun, ağız ve dil, göz, kulak, el ve ayak ile diğerleri) kataloglanmıştır (Greene ve ark., 2024).

Fenotipin zamanlaması da tanısal açıdan kritik bir ayrım oluşturur: peroksizomal bozukluklar, piruvat dehidrojenaz eksikliği, kolesterol biyosentez bozuklukları, multipl açil-CoA dehidrojenaz eksikliği (glutarik asidüri tip II) ve maternal fenilketonüri bebeklerinde doğumda çarpıcı fasiyal dismorfizm ve yapısal anomaliler izlenirken; lizozomal depo hastalıkları (mukopolisakkaridozlar, oligosakkaridozlar), konjenital glikozilasyon bozuklukları ve mitokondriyal hastalıklarda dismorfik bulgular doğumda yoktur ve yaşla birlikte değişen hızlarda gelişir (Kimonis, 2014).

4.1. Kraniyofasiyal ve İskelet İmzası

Embriyogenez sırasında etkili olan metabolik bozukluklar, geri dönüşü olmayan yapısal bir patern bırakır. Bunun en net örneği Zellweger spektrum bozukluklarıdır: hastalarda geniş fontanel, belirgin alın, epikantal kıvrımlar, hipertelorizm, geniş ve düz nazal köprü ile mikrognati ile karakterize kraniyofasiyal dismorfizm görülür; nöronal

migrasyon defektleri beyin manyetik rezonans görüntülemede tipik olarak polimikrogiri ve heterotopi biçiminde belirer (Braverman ve ark., 2015). Bu tabloya renal ultrasonografide saptanan mikronodüler kortikal kistler ve hepatoselüler/biliyer disfonksiyonlu büyümüş karaciğer eşlik eder (Braverman ve ark., 2015).

Olgu örneği: Zamanında doğan erkek infant, 2.948 g (<25. persentil). Klinik tablo, belirgin fasiyal stigmata, belirgin hipotoni, yetersiz beslenme, hepatik disfonksiyon ile sık seyreden nöbetler ve kemik anomalilerinden oluşmaktadır (Lee ve Raymond, 2013). Aynı spektrumun daha ağır ucundaki hastalar ise neonatal dönemde beyin, böbrek ve iskelet gelişim malformasyonları ile başvurur (Braverman ve ark., 2015).

İskelet tutulumunun en sistematik fenotipik imzası mukopolisakkaridozlardaki disostosis multipleks yapısıdır (Palmucci ve ark., 2013). Radyolojik tablo; makrosefali ve dolikosefali, J-şekilli sella turcica, kürek (oar) şeklinde kaburgalar, kısa ve kalın klavikulalar, vertebralarda anterior çentiklenme ve lomber gibbus, yuvarlak iliak kanatlar, koksav alga, genu valgum ve kurşun şekilli falankslar ile tanımlanır (Palmucci ve ark., 2013). Torakolomber kifoz ya da gibbus deformitesi çoğu zaman temel tanı ipucudur ve hastalık ilerledikçe yaşamı tehdit edebilen spinal kord kompresyonu gelişebilir (White, 2011). Boy kısalığı neredeyse evrenseldir; ancak zamanlaması alt tipe göre değişir: MPS I, IV ve VI'da infantil dönemden itibaren belirgindir, MPS II'de boy 8 yaşına kadar ortalamanın üzerinde seyredebilir ve sonrasında büyüme hızı ilerleyici biçimde düşer, MPS III'te ise boy normal ya da normale yakındır (Borgo ve ark., 2018).

Olgu örnekleri: MPS şüphesiyle incelenen 16 yaşındaki olguda konjenital alt ekstremite deformitesi ve patellar instabilite mevcuttu; bilgisayarlı tomografi femoral diafizer eğilme,

metafiz–epifiz genişlemesi, troklear displazi ve lateral patellar dislokasyonu gösterdi. 5 yaşındaki olguda ise konvansiyonel görüntüleme kürek şekilli kaburgalar, servikal vertebra korpus deformiteleri, pelvik asimetri ve sağ femoral başın süperior dislokasyonunu ortaya koydu; bulgular disostosis multipleks ile uyumluydu (Kassab ve ark., 2026).

Kraniyofasiyal–iskelet fenotipinin patogenetik ortak paydası, makromoleküllerin sentez veya yıkımını etkileyen defektlerdir: kollajen, elastin, kemik minerali, proteoglikanlar, glikoproteinler ve trigliseritler (Clayton ve Thompson, 1988). Homosistinüri gibi basit molekül katabolizması defektlerinde ise biriken metabolitler makromoleküller üzerinde ikincil etki göstererek aynı yapısal sonuca yol açar (Clayton ve Thompson, 1988). Smith-Lemli-Opitz sendromu bu açıdan öğreticidir: klasik bir dismorfik sendrom olarak tanımlanmışken spesifik metabolik defektin (kolesterol biyosentezi) keşfi, sınırın KMH lehine kaymasına neden olmuştur (Clarke, 2005). Glikozilasyon bozukluklarında ise fenotip farklı bir imza taşır: ters meme uçları ile suprailiak yağ yastıkçıkları ve kalça lipodistrofisini içeren olağandışı yağ dağılımı (Enns ve Packman, 2001).

4.2. Maternal Kaynaklı Teratojenik Fenotip: Maternal PKU Modeli

Fetüsün fenotipini belirleyen metabolik ortam, yalnızca fetüsün kendi genotipinden değil, annenin metabolik durumundan da kaynaklanabilir (Aktaşoğlu ve ark., 2026). Bu modelin en iyi tanımlanmış örneği maternal PKU'dur; burada mikrosefali, konjenital kalp defektleri, düşük doğum ağırlığı ve fasiyal dismorfizmler tabloyu oluşturur (Aktaşoğlu ve ark., 2026). Bildirilen malformasyon spektrumu geniştir: Fallot tetralojisi, ventriküler septal defekt, mitral/aortik stenoz ve patent duktus arteriozus'un yanı sıra mikrosefali, kolobom, malforme göz kapağı, pitozis, hipertelorizm, yarık damak, malforme kulaklar,

simian çizgileri, füzyone parmaklar ve ayrık ayak parmakları; daha ağır uçta anensefali, özofagus atrezisi, renal agenezi/Potter sendromu, hipospadias ve anal atrezi (Wegberg ve ark., 2017).

Etki doz bağımlıdır ve bu durum fenotipin şiddetini öngörülebilir kılar (Levy ve Ghavami, 1996). Fenilalanin düzeyi ≥1200 µM (20 mg/dL) olan tedavisiz klasik PKU gebeliklerinde mikrosefali ve zihinsel gerilik sıklığı %75–90'a, konjenital kalp hastalığı %15'e yaklaşır (Levy ve Ghavami, 1996). Maternal PKU Collaborative Study verilerinde fenilalaninin 0–8. gebelik haftalarındaki ortalama düzeyi ile konjenital kalp hastalığı arasında ($p = 0.001$), 8–12. haftalardaki düzeyi ile beyin, fetal ve postnatal büyüme geriliği (tümü için $p < 0.0005$), geniş nazal köprü ($p < 0.0005$) ve anteverte nazal delikler ($p = 0.001$) arasında anlamlı ilişki saptanmıştır; tüm gebelik boyunca ortalama maruziyet ise nörolojik bulgularla ilişkilidir ($p < 0.0005$) (Rouse ve ark., 1997). Aynı kohortta genel konjenital kalp hastalığı sıklığı %14 iken, 120–360 µmol/L bandında hiç konjenital kalp hastalığı görülmemiş, 361–600 µmol/L bandında yalnızca bir olgu (%3) kaydedilmiştir; 120–360 µmol/L bandında mikrosefali 3 infant (%6) ve postnatal büyüme geriliği 2 infant (%4) iken, 900 µmol/L üzerinde bu oranlar sırasıyla %85, %51 ve %26'ya çıkmaktadır (Rouse ve ark., 1997). Daha erken bir seride, maternal kan fenilalanin düzeyi 1100 µmol/L (18 mg/dL) üzerine çıkmadıkça yavrularda zihinsel gerilik görülmediği, mikrosefalinin ise ancak 1200 µmol/L (20 mg/dL) üzerinde tutarlı biçimde ortaya çıktığı bildirilmiştir (Levy ve Waisbren, 1983).

Olgu örneği (maternal PKU sendromu): Tedavisiz PKU'su olan anneden, 38. gebelik haftasında sezaryen ile doğan erkek yenidoğan: düşük doğum ağırlığı (2150 g), ağır mikrosefali (baş çevresi 28 cm), mikroftalmi ve septal kalp defektleri. Annenin gebelik boyunca fenilalanin düzeyi >20 mg/dL seyretmiş, prenatal bakım ancak 23. gebelik haftasında başlatılabilmiştir (Donarska ve ark., 2025). Benzer bir Türkiye serisinde, gebelik

sırasında tedavi edilmeyen PKU'lu annelerden doğan tüm çocuklarda mikrosefali saptanmış; tedavi edilen gebeliklerde ise fasiyal dismorfizm, gelişimsel gecikme ile özofagus atrezisi ve trakeoözofageal fistül olguları kaydedilmiştir (Yıldız, 2014).

Müdahalenin fenotipi değiştirdiği de doz-yanıt verisiyle gösterilmiştir: 1068 PKU'lu kadın ve 2094 gebeliği kapsayan sistematik derlemede, konsepsiyon öncesi başlanan ve hedef aralıkta tutulan diyetle düşük oranı %0.14'e kadar gerilerken; hedef dışı düzeylerde ve hiç diyet uygulanmeyen gruplarda konjenital kalp hastalığı, mikrosefali ve zihinsel yetersizlik en yüksek düzeydedir (Leone ve ark., 2025). Mekanizma kesinleşmemiş olsa da plasentanın fenilalanini fetal tarafta yoğunlaştırma kapasitesi başlıca sorumlular arasında görülmektedir (Elhawary ve ark., 2022).

4.3. İntoksikasyon ve Enerji Eksikliği Tipi Bozukluklarda Organa Özgü Hasar

Organik asidüriler ve yağ asidi oksidasyon defektleri, fenotipi embriyonik malformasyondan çok dokuya özgü hasar ve gebelik komplikasyonu üzerinden belirler. İlginç biçimde, mevcut az sayıda olguya dayanarak metilmalonik asidin teratojenik görünmediği, bunun stabil kontrol edilen metilmalonik ve propionik asidemi hastalarında biriken diğer metabolitler için de geçerli olduğu kabul edilmektedir (Baumgartner ve ark., 2014). Buna karşılık ağır metabolik tablolarda fetal fenotip belirgin biçimde etkilenebilir.

Olgu örneği (ağır metilmalonik asidemi + kronik böbrek hastalığı): mut^0 defekti ve ileri kronik böbrek hastalığı olan, 21. gebelik haftasında hemodiyalize başlanan bir gebede 20. haftada fetal ultrason fetal büyüme kısıtlılığı gösterdi. Hasta 35. haftada sezaryen ile 1,64 kg SGA erkek yenidoğan doğurdu. Yenidoğanda hafif retrognati, yumuşak damak yarığı, hafif hipospadias, hafif ventrikülomegali ile korpus kallozum ve

serebellum hipoplazisi saptandı. Anne postpartum 5. günde hafif metabolik dekompansasyon geçirdi ve ek replasman tedavisiyle kontrol altına alındı (Woidy ve ark., 2025).

Nöroanatomik imza, enerji metabolizması bozukluklarında öne çıkar. Hiperornitinemi-hiperammonemi-homositrullinüri sendromunda fetal büyüme kısıtlılığı daha sık görülmekte; korpus kallozum agenezisi ile konuşma gecikmesi ve entelektüel etkilenme gibi serebral anomaliler tanımlanmaktadır (Billingham ve Rizk, 2021). Literatürde başarılı gebelik ve doğumla sonuçlanmış üçten az hasta bulunması, bu fenotiplerin nadirliğini ve yönetim belirsizliğini yansıtır (Ho ve ark., 2019). 3-hidroksi-3-metilglutaril-CoA liyaz eksikliğinde ise 139 hastalık bir kohortta hastaların %62.6'sı normal gelişim gösterirken ağır zihinsel yetersizlik görece nadirdir; nörolojik semptomlar 10 hastada (spastik hemiparezi veya tetrapleji, belirgin kas hipotonisi, görme ve işitme etkilenmesi, serebellar ataksi, hareket bozuklukları, tremor, klonik hareketler, hafif dizartri, abartılı derin tendon refleksleri ve sosyal temasın yokluğu), nözetler ise 13 hastada bildirilmiştir (Grünert ve Sass, 2020). Gebelik seyrinde bu hastalığın fenotipi annede de ağırlaşabilir: bildirilen olgularda beş gebelik sağlıklı yavruyla sonuçlanırken, ilk gebeliğinde tekrarlayan metabolik dekompansasyonlar geçiren bir anne ikinci gebeliğinin 9. haftasında metabolik dekompansasyon nedeniyle kaybedilmiştir (Grünert ve Sass, 2020); buna karşılık iyi yönetilen olgularda iki gebeliğin de olumlu sonuçlandığı raporlanmıştır (Santosa ve ark., 2017).

Uzun zincirli yağ asidi oksidasyon defektleri, annede ortaya çıkan anatomik ve sistemik komplikasyonlarla fenotipin iki yönlü olabileceğini gösterir (Merritt ve ark., 2020). LCHADD'li fetüs taşıyan gebeliklerde annelerin %62'sinde akut yağlı karaciğer veya maternal HELLP sendromu gelişmiştir (Merritt ve ark., 2020). Avusturya kohortunda 14 LCHADD hastasının 9'u (%64) prematüreydi ve altısında IRDS görüldü;

dört gebelik HELLP, bir gebelik preeklampsi ile komplike oldu, iki olguda intrauterin büyüme geriliği ve plasental yetmezlik bildirildi; hastaların beşinde hepatopati, yedisinde kardiyomiyopati, sekizinde retinopati saptandı (Karall ve ark., 2015). Patofizyolojide plasenta ve fetüsün uzun zincirli yağ asitlerini tam olarak okside edememesi sonucu maternal dolaşıma geçen metabolitlerin lipotoksik etkisi rol oynamaktadır (Knottnerus ve ark., 2018).

Mitokondriyal hastalıklar ise gebelik fenotipinde ölçülebilir bir ağırlık taşır: 996 KMH hastasını kapsayan bir çalışmada en sık antepartum sorunlar intrauterin büyüme geriliği, intrauterin mikrosefali ve oligohidramniyoz olarak belirlenmiş; mitokondriyal bozukluklar artmış oligohidramniyoz ($p = 0.010$), intrauterin büyüme geriliği ($p < 0.001$), mikrosefali ($p < 0.001$) ve intrauterin kardiyak sorunlar ($p = 0.002$) ile ilişkili bulunmuştur. İntrauterin ve natal fasiyal malformasyon sıklığı ise mitokondriyal ($p < 0.001$) ve lizozomal/peroksizomal hastalık ($p = 0.037$) gruplarında anlamlı olarak yüksektir (Yekedüz ve ark., 2025).

4.4. Depo Hastalıklarında İlerleyici ve Organa Özgü Fenotip

Lizozomal depo hastalıklarının çoğunda fenotip doğumda sessiz olabilir ve yaşla birlikte organa özgü birikim paterni olarak açığa çıkar (Platt ve ark., 2012). Gaucher hastalığında hematolojik tutulum (anemi, lökopeni, trombositopeni), visseral tutulum (hepatosplenomegali), kardiyak–pulmoner hipertansiyon ve dermatolojik olarak neonatal ihtiyozis görülür; tip I'de parkinsonizm ve periferik nöropati, tip II'de stridor, okülomotor apraksi, disfaji, distoni, piramidal yol bulguları ve bazen opistotonus, tip III'te miyoklonik ve tonik-klonik nöbetler, horizontal supranükleer bakış felci ile ataksi tabloya eklenir (Edelmann ve Maegawa, 2020). Fabry hastalığında akroparestezi,

disestezi, tekrarlayan akut ve kronik ağrı, işitme kaybı, tinnitus ve tekrarlayan serebrovasküler olayların yanında renal (kronik böbrek hastalığı), kardiyak (hipertrofik kardiyomiyopati, aritmiler) ve oküler (korneal vertisillata) tutulum izlenir (Edelmann ve Maegawa, 2020). Kardiyak fenotip ayrıca kısa PR, ilerleyici ileti sistemi disfonksiyonu, valvüler tutulum ve koroner rezervde azalma ile karakterizedir (Linhart ve Elliott, 2007).

Yetişkin dönemde tanı alan depo hastalıkları, fenotipin yaşa bağlı yumuşadığını gösterir. Biyokimyasal olarak tanı konmuş 2102 lizozomal depo hastalığı olgusundan 32 yetişkin hastanın incelendiği bir seride en sık Gaucher hastalığı (%37.5, n = 12), ardından Fabry hastalığı (%13, n = 4) saptanmış; MPS IVA ve MPS I %10'ar, Pompe hastalığı %9 oranında görülmüş, birer erişkin mukolipidoz III olgusu ile ikişer tip 1 siyalidoz, Niemann-Pick tip B ve metakromatik lökodistrofi olgusu tanımlanmıştır (Sheth ve ark., 2024).

4.5. Aynı Metabolik Defekt, Farklı Fenotip: Değişkenliğin Kaynakları

Zellweger spektrum bozuklukları, fenotipik sürekliliğin en açık örneğidir: hastalar neonatal dönemde ağır semptomlarla ya da ergenlik/erişkin dönemde yalnızca hafif bulgularla başvurabilir (Klouwer ve ark., 2015). Bir yıldan uzun yaşayan 31 peroksizomal biyojenez bozukluğu hastasının doğal seyri incelendiğinde, tüm hastalarda ortak olarak bilişsel ve motor disfonksiyon, retinopati, sensorinöral işitme kaybı ve hepatik tutulum bulunduğu; çoğunda postnatal büyüme geriliği, 10 hastada hiperoksalüri (dördünde renal taş) saptandığı görülmüştür (Poll-The ve ark., 2004). Nörogelişimsel seyir ise stabil gidiş, lökodistrofi ile hızlı gerileme, spinoserebellar sendrom ve yavaş gerileme gibi farklı profiller izlemiştir (Poll-The ve ark., 2004). Aynı kohortta G843D mutasyonu için homozigot hastalar genellikle daha iyi gelişimsel sonuç gösterirken, "hafif" kabul

edilen bu mutasyonu taşıyan bir hastada erken letal seyir görülmesi, nihai fenotipi PEX1 genotipi dışındaki bilinmeyen faktörlerin de belirlediğini ortaya koymaktadır (Poll-The ve ark., 2004).

Bu değişkenliğin pratik sonucu, KMH'lerin çoğunda prenatal ultrasonografik bulguların spesifik olmamasıdır; tanı çoğunlukla postnatal konur ve ancak aile öyküsü varsa gebelikte koryon villus örneklemesi veya amniyosentez ile erken dönemde konulabilir (Călin, 2024). Fenotipin haritalanması bu nedenle hem genotip–fenotip korelasyonunu hem de dokuya özgü kırılganlığı birlikte okumayı gerektirir.

Tablo 2. Etkilenen organ sistemlerine göre karakteristik fenotipik izler

Anatomik bölge	Karakteristik fenotipik imza
Kraniyofasiyal	Geniş fontanel, belirgin alın, epikantal kıvrımlar, hipertelorizm, geniş–düz nazal köprü, mikrognati
İskelet	Disostosis multipleks: J-şekilli sella, kürek şekilli kaburgalar, gibbus, kurşun şekilli falankslar, genu valgum
Santral sinir sistemi	Polimikrogiri ve heterotopi; ventrikülomegali; korpus kallozum agenezisi
Kardiyak	Konjenital kalp defektleri, hipertrofik kardiyomiyopati
Renal	Mikronodüler kortikal kistler; kronik böbrek hastalığı
Oküler	Korneal vertisillata, pigmenter retinopati, katarakt
Deri ve bağ dokusu	Neonatal ihtiyozis; ters meme uçları ve olağandışı yağ dağılımı; kinky hair

Not: *CDG: Konjenital glikozilasyon bozuklukları; HHH: Hiperornitinemi-hiperammonemi-homositrullinüri sendromu; MMA: Metilmalonik asidemi; PKU: Fenilketonüri.*

5. PRENATAL ANATOMİK BULGULARIN POSTNATAL FENOTİP VE KLİNİK ÖZELLİKLERLE İLİŞKİSİ

Gebelik dönemindeki ultrasonografik belirteçler, genellikle belirli bir metabolik defekt için patognomonik olmasa da; artmış ense kalınlığı veya hidrops fetalis gibi anatomik sapmalar, hücre içi birikimin fetüsün doku morfolojisi üzerindeki yapısal etkilerini yansıtan erken uyarı mekanizmaları olarak işlev görür (Guibaud ve ark., 2016). Bu morfolojik değişimler, özellikle peroksizomal ve lizozomal depo hastalıklarında görülen kraniyofasiyal dismorfizm veya iskelet displazileri ile tetiklenen gelişimsel anormalliklerin prenatal tanısında belirteç oluşturmaktadır. Özellikle Zellweger sendromu gibi peroksizomal bozukluklarda gözlemlenen kortikal gelişim kusurları ve ventriküler anomaliler, beyin gelişiminde meydana gelen yapısal yıkımın postnatal nörolojik gerileme ile doğrudan ilintili olduğunu kanıtlamaktadır (Leijser ve ark., 2007; Wilson ve ark., 1986).

Buna ek olarak, fetal nörosonografi ve manyetik rezonans görüntüleme ile saptanan ventrikülomegali, posterior fossa anomalileri ve kortikal kıvrımlanma bozuklukları, altta yatan metabolik defektlerin fenotipik spektrumunu aydınlatan temel anatomik belirteçler olarak kabul edilmektedir (Wah ve Law, 2023). Öte yandan, maternal fenilketonüri gibi durumlarda yüksek plazma fenilalanin konsantrasyonlarının yarattığı teratojenik etki, mikrosefali ve konjenital kalp anomalileri gibi spesifik morfolojik değişikliklere yol açarak yenidoğan fenotipinin şekillenmesinde doğrudan rol oynamaktadır (Erol ve ark., 2017). Bu anatomik bulgular, prenatal dönemde saptanan intrauterin büyüme geriliği veya hidrops fetalis gibi nonspesifik izlerin altında yatan sistemik metabolik yükün ağırlığını yansıtan önemli biyobelirteçler olarak değerlendirilmektedir (Guibaud ve ark., 2016).

Kalıtsal metabolik hastalıkların prenatal dönemdeki anatomik yansımaları, doğum sonrası fenotipin güvenilir habercisi olabilir; ancak bu ilişki her zaman doğrusal değildir. Prenatal manifestasyonlar, fetüsün metabolik yolakarındaki bozulmadan kaynaklanır ve plasental mekanizmalar tarafından telafi edilemez (Aktaşoğlu ve ark., 2026). Bu nedenle KMH'lerin prenatal anatomik bulguları, sıklıkla pediatrik pratikte görülen genetik sendromlarla örtüşen, özgül olmayan sinyaller biçiminde ortaya çıkar ve intrauterin dönemde ya da erken neonatal dönemde tanınmaları kritik önem taşır (Aktaşoğlu ve ark., 2026). Fetal konjenital anomaliler ve genetik hastalıklar gebeliklerin yaklaşık %3–5'ini komplike etmektedir (Aktaşoğlu ve ark., 2026); KMH'ler ise intoksikasyon bozuklukları, enerji metabolizması bozuklukları ve kompleks molekül bozuklukları olmak üzere üç ana kategoride değerlendirilir (Aktaşoğlu ve ark., 2026). Bu bölüm, prenatal bulgunun hangi koşullarda postnatal fenotipi öngördüğünü, hangi koşullarda ise değişkenlik gösterdiğini olgu düzeyinde ele almaktadır.

5.1. Obstetrik Farkındalık ve Tanısal Tarama Penceresi

Prenatal anatomik bulgular ile postnatal fenotip arasındaki köprünün kurulmasında en kritik faktörlerden biri obstetrik farkındalık düzeyi ve tanısal tarama pencereleridir. Çeşitli kalıtsal metabolik hastalıklar, yenidoğan tarama sonuçları elde edilmeden önce semptomatik hâle gelebilir; bu nedenle erken neonatal kötüleşmelerde klinik şüphe korunmalıdır (Aktaşoğlu ve ark., 2026).

Obstetrik farkındalık düzeyine ilişkin veriler bu alanı net biçimde ölçmektedir: 270 obstetrisyenin katıldığı bir anket çalışmasında katılımcıların ortalama yaşı 32.5 ± 7.1 yıl olup, %81.5'i beş yıldan az klinik deneyime sahipti. Daha deneyimli grup, antenatal KMH tanı ve izlemi konusundaki bilgisini yeterli

görme eğilimindeyken (p = 0.015); eğitim almış grup ise KMH'lerin intrauterin dönemde semptom verebileceğine inanmaktaydı (p = 0.003) (Aktaşoğlu ve ark., 2026). Bu bulgular, prenatal bulgu–postnatal fenotip köprüsünün önce hekim tarafında kurulması gerektiğini göstermektedir.

5.2. Fetal Dönemde Yerleşen Geri Dönüşümsüz Lezyonlar: Yapısal Malformasyon Paterni

Embriyogenez sırasında etkili olan metabolik defektler, postnatal dönemde geri döndürülemez yapısal bir patern bırakır. Bunun en belirgin örneği peroksizomal biyojenez bozuklukları–Zellweger spektrumudur (PBD-ZSD). Ağır PBD-ZSD hastaları neonatal dönemde beyin, böbrek ve iskelet gelişim malformasyonları ile başvurur ve daha hafif formlara kıyasla daha öngörülebilir bir klinik seyir izler (Braverman ve ark., 2015). Kraniyofasiyal dismorfizm tipiktir: geniş fontanel, belirgin alın, epikantal kıvrımlar, hipertelorizm, geniş ve düz nazal köprü ile mikrognati (Braverman ve ark., 2015). Neonatal nöbetler, ağır hipotoni ve gelişimsel gecikme; beyin manyetik rezonans görüntülemede karakteristik olarak polimikrogiri ve heterotopi biçiminde beliren nöronal migrasyon defektlerinin sonucudur. Renal ultrasonografide mikronodüler kortikal kistler izlenir ve hepatoselüler/biliyer disfonksiyonlu büyümüş karaciğer tabloya eşlik eder (Braverman ve ark., 2015).

Buradaki kritik klinik çıkarım, prenatal dönemin tedavi penceresini kapatmasıdır: bazı PBD-ZSD manifestasyonları fetal gelişim sırasında ortaya çıkar ve geri döndürülemez; özellikle beyin displazisi bu kapsamdadır ve bu nedenle nörolojik semptomlara ilişkin terapötik beklentilerin sınırlandırılması gerekir (Braverman ve ark., 2015). Doğum sonrası dönemde ise mevcut tedavilerden yarar görebilecek ek tıbbi sorunlar ortaya çıkabilmektedir (Braverman ve ark., 2015).

Neonatal-infantil prezentasyonun ayrıntılı haritası şöyledir: hepatik disfonksiyon ve derin hipotoniye bağlı uzamış sarılık ile beslenme güçlüğü, epileptik nöbetler, belirgin fasiyal dismorfik işaretler; ilk başvuruda her zaman tanınmayan sensorinöral sağırlık ile retinopati, katarakt ve glokom gibi oküler anomaliler. Beyin MRG'de neokortikal displazi (özellikle perisilviyan polimikrogiri), generalize beyaz madde hacim azalması, gecikmiş miyelinizasyon, bilateral ventriküler dilatasyon ve germinolitik kistler görülebilir. Özellikle diz ve kalçalarda kalsifik stippling (kondrodisplazi punktata) saptanabilmektedir (Klouwer ve ark., 2015).

Olgu örneği: Zamanında doğan erkek infant, 2.948 g (<25. persentil). Klinik tablo belirgin fasiyal stigmata, belirgin hipotoni, yetersiz beslenme, hepatik disfonksiyon ile sık seyreden nöbetler ve kemik anomalilerinden oluşmaktadır (Lee ve Raymond, 2013). Bu olgu, prenatal dönemde yerleşmiş çok sistemli lezyonların doğumda tek bir "hazır" fenotip olarak belirdiğini göstermektedir.

PBD-ZSD'de prenatal tanı, birinci veya ikinci trimesterde koryon villus hücreleri ya da kültürlenmiş amniyositler üzerinden biyokimyasal veya genetik testlerle yapılabilir; PEX gen mutasyonları biliniyorsa preimplantasyon genetik tanı da mümkündür (Braverman ve ark., 2015). Taşıyıcılara prenatal veya preimplantasyon genetik tanı sunulabilir; ancak biyokimyasal prenatal test, yalnızca indeks hastanın hücrelerinde net biyokimyasal anormallik varsa uygulanabilir (Klouwer ve ark., 2015). Bu koşul, prenatal tanının her ailede aynı güvenle kurulamayacağını göstermektedir.

5.3. Prenatal Büyüme Geriliği ve Fetal Organ Bulgularının Postnatal Fenotipi Öngörme Gücü

Prenatal anatomik bulgular içinde postnatal fenotiple en tutarlı biçimde ilişkilenen ikili intrauterin büyüme geriliği ve

mikrosefalidir. 996 KMH hastasını kapsayan bir çalışmada en sık antepartum sorunlar intrauterin büyüme geriliği, intrauterin mikrosefali ve oligohidramniyoz olarak belirlenmiş; mitokondriyal bozukluklar artmış oligohidramniyoz ($p = 0.010$), intrauterin büyüme geriliği ($p < 0.001$), mikrosefali ($p < 0.001$) ve intrauterin kardiyak sorunlar ($p = 0.002$) ile ilişkili bulunmuştur. İntrauterin ve natal fasiyal malformasyon sıklığı ise mitokondriyal ($p < 0.001$) ve lizozomal/peroksizomal hastalık ($p = 0.037$) gruplarında anlamlı olarak yüksektir (Yekedüz ve ark., 2025).

Olgu örneği (ağır metilmalonik asidemi + kronik böbrek hastalığı): mut^0 defekti ve ileri kronik böbrek hastalığı olan, 21. gebelik haftasında hemodiyalize başlanan bir gebede 20. haftada fetal ultrason fetal büyüme kısıtlılığı gösterdi. Hasta 35. haftada sezaryen ile 1,64 kg SGA erkek yenidoğan doğurdu. Yenidoğanda hafif retrognati, yumuşak damak yarığı, hafif hipospadias, hafif ventrikülomegali ile korpus kallozum ve serebellum hipoplazisi saptandı (Woidy ve ark., 2025). Bu olgu, prenatal büyüme bulgusunun postnatal kraniyofasiyal ve nöroanatomik fenotipe doğrudan bağlandığı en açık örnektir.

Aynı örüntü diğer enerji metabolizması bozukluklarında da tekrarlanır. Hiperornitinemi-hiperammonemi-homositrullinüri (HHH) sendromunda fetal büyüme kısıtlılığı daha sık görülmekte; korpus kallozum agenezisi ile konuşma gecikmesi ve entelektüel etkilenme gibi serebral anomaliler tanımlanmaktadır (Billingham ve Rizk, 2021). Literatürde başarılı gebelik ve doğumla sonuçlanmış üçten az hasta bulunması, bu fenotiplerin nadirliğini ve yönetim belirsizliğini yansıtır (Ho ve ark., 2019).

Uzun zincirli yağ asidi oksidasyon defektlerinde prenatal ve perinatal bulgular hem fetüsü hem anneyi etkiler: LCHADD'li fetüs taşıyan gebeliklerde annelerin %62'sinde akut yağlı karaciğer (AFLP) veya maternal HELLP sendromu gelişmiştir

(Merritt ve ark., 2020). Avusturya kohortunda 14 LCHADD hastasının 9'u (%64) prematüreydi ve altısında IRDS görüldü; dört gebelik HELLP, bir gebelik preeklampsi ile komplike oldu, iki olguda intrauterin büyüme geriliği ve plasental yetmezlik bildirildi; hastaların beşinde hepatopati, yedisinde kardiyomiyopati, sekizinde retinopati saptandı (Karall ve ark., 2015). Patofizyolojide plasenta ve fetüsün uzun zincirli yağ asitlerini tam olarak okside edememesi sonucu maternal dolaşıma geçen metabolitlerin lipotoksik etkisi rol oynamaktadır (Knottnerus ve ark., 2018). Prenatal bulgunun postnatal fenotip olarak okunması burada iki yönlüdür — fetüsün metabolik yükü annenin klinik tablosuna da dönüşmektedir.

Depo hastalıkları içinde prenatal dönemde en dramatik anatomik bulgu fetal hidropstur. Sly sendromu hepatomegali, disostosis multipleks, boy kısalığı, korneal bulanıklık ve gelişimsel gecikme ile seyrederken, şiddet spektrumu fetal hidrops ve neonatal formu kapsayacak kadar geniştir (Palmucci ve ark., 2013). Maternal PKU tarafında ise tedavisiz veya yetersiz tedavi edilmiş gebeliklerde intrauterin büyüme geriliği, entelektüel yetersizlik ve mikrosefali sıklığı artmaktadır (Wegberg ve ark., 2017); ancak aşırı sıkı diyet yönetimi de yavruda intrauterin büyüme geriliği riski yaratabileceğinden, fenilalanin düzeylerinin 120 μmol/L altına düşürülmesinden kaçınılmalıdır (Wegberg ve ark., 2017).

5.4. Kritik Maruziyet Pencereleri: Maternal PKU Modelinde Prenatal–Postnatal Köprü

Prenatal maruziyetin postnatal fenotipe dönüşmesinde belirleyici olan, maruziyetin dozu kadar zamanlamasıdır. Maternal PKU bu ilkeyi en net biçimde göstermektedir: konjenital kalp defekti riski gebeliğin ilk 8 haftasıyla sınırlıdır; buna karşılık genel fetal gelişim ve özellikle beyin üzerindeki bozucu etki gebelik boyunca devam eder. Bu durumda

klinisyenin %15 düzeyindeki doğum defekti riski hakkında bilgilendirme yapması önerilir (Wegberg ve ark., 2017).

Bu eşik ilişkisi kantitatif olarak belgelenmiştir: Maternal PKU Collaborative Study kapsamında, ilk 8 gebelik haftasında maternal kan fenilalanin düzeyi 120–360 µmol/L aralığında olan gebeliklerde hiç konjenital kalp defekti bildirilmemiş; 360–600 µmol/L bandında bir, 600–900 µmol/L bandında beş, >900 µmol/L bandında ise 26 olgu saptanmıştır (Wegberg ve ark., 2017). Postnatal bilişsel fenotip de aynı biçimde doza bağımlıdır: annenin ortalama kan fenilalanin değeri için 400 µmol/L düzeyinde bir eşik etkisi gösterilmiş ve bu eşiğin üzerindeki her 60 µmol/L artış için yavrunun IQ'su 4.7 puan düşmektedir (Wegberg ve ark., 2017). Koruyucu etki, diyetin konsepsiyon öncesi ya da gebeliğin 8. haftasından önce başlatılmasını gerektirir (Wegberg ve ark., 2017).

Daha ince taneli zamanlama verisi de mevcuttur: fenilalaninin 0–8. gebelik haftalarındaki ortalama düzeyi konjenital kalp hastalığı ile ($p = 0.001$), 8–12. haftalardaki düzeyi ise beyin, fetal ve postnatal büyüme geriliği (tümü için $p < 0.0005$), geniş nazal köprü ($p < 0.0005$) ve anteverte nazal delikler ($p = 0.001$) ile anlamlı ilişki göstermiş; tüm gebelik boyunca ortalama maruziyet ise nörolojik bulgularla ilişkilidir ($p < 0.0005$) (Rouse ve ark., 1997). Aynı kohortta genel konjenital kalp hastalığı sıklığı %14 iken, 120–360 µmol/L bandında hiç konjenital kalp hastalığı görülmemiş, 361–600 µmol/L bandında yalnızca bir olgu (%3) kaydedilmiştir; 120–360 µmol/L bandında mikrosefali 3 infant (%6) ve postnatal büyüme geriliği 2 infant (%4) iken, 900 µmol/L üzerinde bu oranlar sırasıyla %85, %51 ve %26'ya çıkmaktadır (Rouse ve ark., 1997). Müdahalenin fenotipi değiştirdiği de gösterilmiştir: 1068 PKU'lu kadın ve 2094 gebeliği kapsayan sistematik derlemede, konsepsiyon öncesi başlanan ve hedef aralıkta tutulan diyetle düşük oranı %0.14'e kadar gerilemektedir (Leone ve ark., 2025).

Olgu örneği (maternal PKU sendromu): Tedavisiz PKU'su olan anneden, 38. gebelik haftasında sezaryen ile doğan erkek yenidoğan: düşük doğum ağırlığı (2150 g), ağır mikrosefali (baş çevresi 28 cm), mikroftalmi ve septal kalp defektleri. Annenin gebelik boyunca fenilalanin düzeyi >20 mg/dL seyretmiş, prenatal bakım ancak 23. gebelik haftasında başlatılabilmiştir (Donarska ve ark., 2025). Benzer bir Türkiye serisinde, gebelik sırasında tedavi edilmeyen PKU'lu annelerden doğan tüm çocuklarda mikrosefali saptanmış; tedavi edilen gebeliklerde ise fasiyal dismorfizm, gelişimsel gecikme ile özofagus atrezisi ve trakeoözofageal fistül olguları kaydedilmiştir (Yıldız, 2014).

Bu modelin genel dersi şudur: prenatal anatomik bulgu ile postnatal fenotip arasındaki ilişki, tek bir maruziyet penceresinin değil, birbirini izleyen pencerelerin ürünüdür — kalp için ilk 8 hafta, beyin ve büyüme için tüm gebelik. Dolayısıyla geç başlatılan bir müdahale, kalp defektini önleyebilse bile nörolojik fenotipi değiştirmemektedir.

5.5. Postnatal İlerleyici Seyir ve Görüntüleme–Klinik Korelasyonu

Prenatal dönemde sessiz kalan hastalıklarda fenotip, doğumdan sonra ilerleyici bir karakter kazanır ve anatomik bulgu ile klinik tablo arasındaki ilişki yıllar içinde yeniden şekillenir. Zellweger spektrumunda hastalar neonatal dönemde ağır semptomlarla ya da ergenlik/erişkin dönemde yalnızca hafif bulgularla başvurabilir (Klouwer ve ark., 2015). Erişkinliğe ulaşan 19 hastalık bir kohortta (yaş 16–35, izlem 1–24.4 yıl, ortalama 16 yıl) 7 hasta ilerleyici, 12 hasta klinik olarak stabil seyretmiştir; ilerleme genellikle ergenlikte, santral ve/veya periferik sinir sistemi tutulumuna bağlı yürüme bozukluğu olarak belirmiştir. Sistematik MRG incelemesinde 16 hastanın 9'unda dentat nükleus hilusu ve/veya peridentat bölgede T2 hiperintens beyaz madde anormallikleri saptanmıştır. Biyokimyasal olarak,

tüm hastalarda infantil ve çocukluk döneminde anormal peroksizomal biyobelirteçler saptanırken, ergenlik/erişkinlik döneminde bazı metabolitlerin normalleştiği gözlenmiştir (Berendse ve ark., 2015). Klinik ayrıntılar da bu dağılımı destekler: serebellar bulgular 9/19, piramidal bulgular 5/19, periferik nöropati 11/19; hiçbir hastada epilepsi görülmemiştir. Non-nörolojik bulgular arasında bir hastada splenomegali, hepatomegali, renal pelvik taşlar ve adrenal yetmezlik, 3/19 hastada ise karaciğer sirozu saptanmış; tüm hastalarda mine hipoplazisi izlenmiştir (Berendse ve ark., 2015). Bu bulgular, ZSD'lerin artık yalnızca bir pediatrik hastalık olarak değil, erişkinliğe uzanan yavaş ilerleyici bir hastalık olarak değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir (Berendse ve ark., 2015).

Mukopolisakkaridozlarda ise prenatal–postnatal geçiş en çarpıcı biçimde görülür: prenatal dönemde fetal hidrops ile başvurabilen spektrum (Palmucci ve ark., 2013), postnatal dönemde disostosis multipleks, MRG'de periventriküler beyaz maddede kribriform görünüm veren genişlemiş perivasküler alanlar, hidrosefali ve spinal kanal stenozu ile karakterize bir tabloya dönüşür (Rasalkar ve ark., 2011). Servikal miyelopati, spinal kanal stenozuna bağlı olarak ortaya çıkar ve Hunter sendromunda genç yaşta daha sık görülür; odontoid proçes displazisi, ligamentöz laksisite ve atlasın posterior arkının invajinasyonu sonucu atlantoaksiyal subluksasyon spinal kord tutulumunun diğer başlıca nedenleridir (Rasalkar ve ark., 2011). Bir olgu serisinde MPS tip VI'lı üç hastada C1 ve C2 düzeyinde spinal kanal daralması saptanmış; ikisinde displastik odontoid proçes ve siringomiyeli ile birlikte kordomedüller bileşkede ciddi kompresyon gelişmiş, hastalar progresif dört ekstremite güçsüzlüğü, çoklu eklem kontraktürleri ve eklem sertliği ile başvurmuştur (Rasalkar ve ark., 2011). Nörogörüntüleme bulguları ile zihinsel işlev arasındaki ilişki ise tartışmalıdır: bir

çalışma beyaz madde değişiklikleri ile zihinsel gerilik arasında korelasyon göstermişken, başka bir çalışma bu ilişkiyi saptamamıştır; incelenen seride hastaların çoğunda MRG değişikliklerine rağmen IQ normaldir (Rasalkar ve ark., 2011). Bu bulgu, prenatal–postnatal köprünün her zaman bire bir kurulamayacağının somut bir kanıtıdır. Bununla beraber prenatal-postnatal fenotipik korelasyondaki belirsizlikler, modern klinik pratikte prenatal ekzom sekanslama (pES) gibi moleküler yöntemlerle büyük ölçüde aşılabilmektedir (Fu ve ark., 2022; Lord ve ark., 2019).

Olgu örnekleri: MPS tip I-S tanılı 5 yaşındaki kız olguda bilateral kalkaneovalgus deformitesi, mavi sklera ve korneal bulanıklık mevcut olup hasta nörolojik olarak normaldi; akraba uyumlu vericiden kemik iliği transplantasyonu sonrası seyir sorunsuz gerçekleşmiştir (Rasalkar ve ark., 2011). Buna karşılık MPS tip VI tanılı 12 yaşındaki erkek olguda erken yaşta büyük baş, kaba fasiyal özellikler, düz nazal köprü, çıkık gözler, boy kısalığı, lomber lordoz, işitme kaybı ve progresif korneal bulanıklık ile körlüğe ilerleme, bilateral inguinal herni ve çoklu eklem sertliği saptanmış; görüntülemede orta derecede hidrosefali ile bifrontal beyaz madde T2 hiperintensiteleri izlenmiştir (Rasalkar ve ark., 2011). Aynı hastalığın iki farklı yaş ve şiddetteki bu sunumu, postnatal fenotipin genotipten bağımsız olarak zaman içinde açığa çıktığını göstermektedir.

Postnatal dönemde fenotipin geç belirmesi, lizozomal depo hastalıklarının genel özelliğidir: bu hastalıkların toplumdaki insidansı 2.315 ile 7.700 canlı doğumda 1 arasında değişmekte ve çoğu nörolojik semptom ve bulgu ile (gelişimsel gecikme, nöbetler, akroparestezi, motor güçsüzlük, ekstrapiramidal bulgular) kendini göstermektedir; kronik ve geç başlangıçlı formlarda nörolojik semptomlar sinsi ve yavaş ilerleyicidir (Edelmann ve Maegawa, 2020). Kritik olan, bu tablolarda organ hasarının tanı anında çoğu kez geri dönüşümsüz hâle gelmiş

olmasıdır (Edelmann ve Maegawa, 2020). Yetişkin dönemde tanı alan olgular da bu geç açılımı yansıtır: biyokimyasal olarak tanı konmuş 2102 lizozomal depo hastalığı olgusundan 32 yetişkinin incelendiği bir seride en sık Gaucher hastalığı (%37.5, n = 12), ardından Fabry hastalığı (%13, n = 4) saptanmış; MPS IVA ve MPS I %10'ar, Pompe hastalığı %9 oranında görülmüş, birer erişkin mukolipidoz III olgusu ile ikişer tip 1 siyalidoz, Niemann-Pick tip B ve metakromatik lökodistrofi olgusu tanımlanmıştır (Sheth ve ark., 2024).

Postnatal klinik seyrin öngörülmesi, yağ asidi oksidasyon defektlerinde ve organik asidürilerde ayrı bir örüntü izler. FAOD hastalarında en sık klinik sunumlar hipoketotik hipoglisemi, karaciğer disfonksiyonu, kardiyomiyopati, rabdomiyoliz ve iskelet miyopatisi olup bazı alt tiplerde periferik nöropati ve retinopati eşlik eder; semptom başlangıcı ani ve ciddi olabilir (Merritt ve ark., 2020). Bir seride hastaların yaklaşık üçte biri ilk olarak neonatal dönemde başvurmuş; hastaların %46'sı hipoketotik hipoglisemi ile gelmiştir (Merritt ve ark., 2020). Kardiyak tutulum en sık LCHADD, TFPD, neonatal CPT-IID ve VLCADD'de görülür ve kardiyak tablolar genellikle neonatal dönemde ya da erken çocuklukta ortaya çıkar; başlangıçta sol ventrikül duvar hipertrofisi izlenebilir ve bu tablo aritmi eşliğinde veya aritmisiz dilate kardiyomiyopatiye ilerleyebilir (Merritt ve ark., 2020). Metilmalonik ve propionik asidemide ise hastalar ya doğumdan kısa süre sonra akut kötüleşme, metabolik asidoz ve hiperammonemi ile ya da ileri yaşlarda daha heterojen bir klinik tabloyla başvurur; geç komplikasyonlar arasında kronik böbrek hastalığı neredeyse yalnızca MMA'da, kardiyomiyopati ise ağırlıklı olarak PA'da görülür (Baumgartner ve ark., 2014). Bu hastalarda klinik kötüleşme sıklıkla katabolik olaylarla tetiklenir ve başvuruda şiddetli, kalıcı metabolik asidoz ile ketoz, artmış anyon açığı ve hiperammonemi saptanır (Baumgartner ve ark., 2014); klinik sıkıntısı olan veya sepsis şüphesi bulunan

yenidoğanlarda organik asidemiler başlangıçtan itibaren ayırıcı tanıda yer almalıdır (Baumgartner ve ark., 2014).

Tablo 3. Prenatal anatomik bulgular ile postnatal klinik fenotiplerin karşılaştırmalı eşleşmesi

Prenatal anatomik bulgu	Postnatal fenotip / klinik karşılık	Hastalık
Kraniyofasiyal dismorfizm (geniş fontanel, belirgin alın, epikantal kıvrımlar, hipertelorizm, geniş–düz nazal köprü, mikrognati)	Neonatal nöbet, ağır hipotoni, gelişimsel gecikme; MRG'de polimikrogiri ve heterotopi	Zellweger spektrumu (Braverman ve ark., 2015)
Kortikal displazi, ventriküler dilatasyon, germinolitik kistler	Uzamış sarılık, beslenme güçlüğü, sensorinöral sağırlık, retinopati–katarakt–glokom	Zellweger spektrumu (Klouwer ve ark., 2015)
Kalsifik stippling (diz ve kalça)	İskelet anomalileri, eklem tutulumu	Zellweger spektrumu (Klouwer ve ark., 2015)
Renal mikronodüler kortikal kistler	Renal tutulum (çoğunlukla semptomsuz)	Zellweger spektrumu (Braverman ve ark., 2015)
İntrauterin büyüme geriliği (20. haftada saptanan)	SGA doğum (1,64 kg), retrognati, yumuşak damak yarığı, hipospadias, ventrikülomegali, korpus kallozum ve serebellum hipoplazisi	Ağır metilmalonik asidemi (Woidy ve ark., 2025)
Oligohidramniyoz, intrauterin mikrosefali, kardiyak sorunlar, fasiyal malformasyon	Postnatal mikrosefali ve gelişimsel gecikme	Mitokondriyal hastalıklar (Yekedüz ve ark., 2025)
İntrauterin maruziyet: ilk 8 haftada Phe >900 µmol/L	Konjenital kalp defekti (26 olgu), mikrosefali, bilişsel gerilik	Maternal PKU (Wegberg ve ark., 2017)
İntrauterin maruziyet: 8–12. haftada yüksek Phe	Geniş nazal köprü ($p < 0.0005$), anteverte nazal delikler ($p = 0.001$), büyüme geriliği	Maternal PKU (Rouse ve ark., 1997)
Fetal hidrops	Disostosis multipleks, boy kısalığı, korneal bulanıklık, gelişimsel gecikme	MPS VII (Palmucci ve ark., 2013)
Spinal kanal daralması (postnatal görüntüleme)	Progresif dört ekstremite güçsüzlüğü, eklem kontraktürleri, siringomiyeli	MPS VI (Rasalkar ve ark., 2011)

Not: *MPS: Mukopolisakkaridoz; MRG: Manyetik rezonans görüntüleme; Phe: Fenilalanin; PKU: Fenilketonüri; SGA: Gebelik yaşına göre küçük (Small for gestational age)*

6. SONUÇ

Gebelikte kalıtsal metabolik hastalıklar, yalnızca postnatal dönemde ortaya çıkan akut biyokimyasal krizlerden

ibaret kalmayıp, embriyolojik organogenezden itibaren tüm fetal gelişim boyunca doku ve organ seviyesinde çeşitli izler bırakabilen multisistemik patolojilerdir. Bu çalışmada ele alındığı üzere, intrauterin dönemde saptanan mikrosefali, hidrops fetalis, disostosis multipleks, ventrikülomegali, kortikal displaziler ve büyüme kısıtlılığı gibi morfolojik sapmalar; yalnızca tesadüfi yapısal kusurlar olmayıp, altta yatan hücresel stresin, toksik metabolit yükünün ve enerji yetersizliğinin muhtemel fizyolojik yansımaları olarak değerlendirilebilir.

Patogenezin moleküler katmanları incelendiğinde; maternal fenilketonürideki plasental amino asit taşıma rekabeti, kolesterol biyosentez kusurlarının Hedgehog sinyal yolağı üzerindeki teratojenik etkileşimi, peroksizomal bozukluklardaki NMDA reseptör ve nöronal migrasyon kusurları ile glikozilasyon bozukluklarındaki hücre sinyali aksaklıkları, biyokimyasal bozukluk ile anatomik fenotip arasındaki mekanistik ilişkiyi destekler niteliktedir. Buna karşılık, intoksikasyon ve depo tipi bozukluklarda izlenen "evolüsyoner fenotip" seyri, prenatal dönemdeki normal ultrasonografi bulgularının klinik riski tamamen ortadan kaldırmayabileceğini, gebelik boyunca ve neonatal erken dönemde yüksek klinik şüphe düzeyinin korunmasının faydalı olabileceğini düşündürmektedir.

Maternal ve fetal etkileşimin kritik bir boyutu da duyarlı maruziyet pencereleridir. Teratojenik etkilerin organogenezin spesifik zaman dilimlerinde gösterdiği yoğunlaşma, prenatal tanı ve tedavi yönetiminde zamanlamanın önemini vurgulamaktadır. Gebelik öncesinde veya erken gebelik haftalarında başlatılan metabolik kontrolün konjenital malformasyon riskini düşürebilmesi, obstetrik ve metabolik farkındalığın tanısal değerine işaret etmektedir.

Sonuç olarak, kalıtsal metabolik hastalıkların prenatal dönemde tanınması, fenotipik haritalandırılması ve yönetimi;

perinatoloji, pediatrik metabolizma, kadın hastalıkları ve doğum, tıbbi genetik ve nöroradyoloji uzmanlarının yakın iş birliğini içeren multidisipliner bir yaklaşımı gerekli kılmaktadır. Gelişen metabolomik profilleme, ileri nörogörüntüleme teknikleri ve prenatal ekzom dizileme gibi moleküler yöntemlerin rutin prenatal tarama algoritmalarına entegrasyonu, bu nadir fakat karmaşık tabloların henüz uterus içindeyken tanımlanmasına katkı sağlayabilir ve doğum öncesinden başlayan erken yönetim stratejilerine olanak tanıyabilir.

KAYNAKÇA

Ahmed, A. I., Aldhaheri, S., ve Bannick, A. (2018). Inherited Metabolic Diseases (IMDs) and Pregnancy. Oxford University Press.

Aktaşoğlu, E. Ö., Kumcu, E., Özhan, S. H., Akar, H. T., Olgaç, A., Gündüz, M., ve Keskin, H. L. (2026). Awareness and knowledge of obstetricians about prenatal findings of inherited metabolic disorders. Scientific Reports, 16(1), 44096.

Al-Kouatly, H. B., ve ark. (2020). Lysosomal storage disorders presenting as non-immune hydrops fetalis: A systematic review. Prenatal Diagnosis, 40(7), 801-811.

Allen, S., ve ark. (2023). Diagnosis of inborn errors of metabolism through prenatal exome sequencing with targeted analysis for fetal structural anomalies. Prenatal Diagnosis, 44(4), 432-442.

Araji, S., ve ark. (2025). Prenatal Metabolomics Analysis and Fetal Congenital Anomalies and Genetic Conditions: A Review of Current Literature. Prenatal Diagnosis, 45(12), 1544-1558.

Banerjee, S., ve ark. (2012). Ovotoxic Effects of Galactose Involve Attenuation of Follicle-Stimulating Hormone Bioactivity and Up-Regulation of Granulosa Cell p53 Expression. PLoS ONE, 7(2), e30709.

Barbosa, M., ve ark. (2018). Identification of rare epigenomic aberrations in neurodevelopmental disorders. Nature Genetics, 50(9), 1211-1219.

Baumgartner, M. R., ve ark. (2014). Proposed guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic and propionic acidemia. Orphanet Journal of Rare Diseases, 9(1), 130.

Berendse, K., ve ark. (2015). Zellweger spectrum disorders: clinical manifestations in patients surviving into adulthood. Journal of Inherited Metabolic Disease, 39(1), 93-106.

Billingham, M. J., ve Rizk, R. (2021). Role of early management of hyperornithinaemia-hyperammonaemia-homocitrullinuria syndrome in pregnancy. BMJ Case Reports, 14(7), e241424.

Blakemore, K. J. (2021). Maternal Genetic Disorders That Affect Fetal Health. Prenatal Diagnosis, 41(3), 320-331.

Borgo, A., ve ark. (2018). Orthopaedic challenges for mucopolysaccharidoses. The Italian Journal of Pediatrics, 44, 123.

Braverman, N., ve ark. (2015). Peroxisome biogenesis disorders in the Zellweger spectrum: An overview of current diagnosis, clinical manifestations, and treatment guidelines. Molecular Genetics and Metabolism, 117(3), 313-321.

Brown, G. K. (1994). Metabolic disorders of embryogenesis. Journal of Inherited Metabolic Disease, 17(4), 448-458.

Burton, B. K. (1998). Inborn Errors of Metabolism in Infancy: A Guide to Diagnosis. Pediatrics, 102(6), e69.

Călin, F. D. (2024). Metabolic disorders in prenatal diagnosis. Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, 64, 157.

Chang, I. J., ve ark. (2018). Congenital disorders of glycosylation: Review of pathophysiology and clinical presentation. Journal of Inherited Metabolic Disease, 41(3), 341-352.

Clarke, J. T. R. (2005). Storage syndrome and dysmorphism. A Clinical Guide to Inherited Metabolic Diseases, Cambridge University Press, 162-197.

Clayton, P. T., ve Thompson, E. (1988). Dysmorphic syndromes with demonstrable biochemical abnormalities. Journal of Medical Genetics, 25(7), 463-472.

Collardeau-Frachon, S., ve ark. (2016). Antenatal manifestations of inborn errors of metabolism: autopsy findings suggestive of a metabolic disorder. Journal of Inherited Metabolic Disease, 39(5), 597-610.

Coman, D., McGill, J., ve Savarirayan, R. (2008). Dysmorphism and the inborn errors of metabolism: The importance of the paediatrician. Journal of Paediatrics and Child Health, 44(11), 611-617.

Cooper, M. K., ve ark. (1998). Teratogen-mediated inhibition of target tissue response to Shh signaling. Science, 280(5369), 1603-1607.

Dai, B., ve ark. (2024). Epigenetic landscape shifts during early embryogenesis. Development, 151(4), dev201500.

Dimasi, C. G., ve ark. (2023). Mitochondrial ETC complex reduction and substrate transporter alterations in fetal growth restriction. American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology, 324(3), H310-H322.

Donarska, J., Szablewska, A. W., ve Wierzba, J. (2025). Maternal Phenylketonuria: Consequences of Dietary Non-Adherence and Gaps in Preconception Care—A Case Report. Journal of Clinical Medicine, 14(4), 1102.

Drake, R., ve ark. (2021). Acylcarnitine accumulation and myocardial fatty acid metabolism in growth-restricted fetuses. Placenta, 105, 12-20.

Edelmann, M. J., ve Maegawa, G. (2020). CNS-Targeting Therapies for Lysosomal Storage Diseases: Current Advances and Challenges. Frontiers in Molecular Biosciences, 7, 559804.

Elhawary, N. A., ve ark. (2022). Genetic etiology and clinical challenges of phenylketonuria. Human Genomics, 16(1), 22.

Enns, G. M., ve Packman, S. (2001). Diagnosing Inborn Errors of Metabolism in the Newborn: Clinical Features. NeoReviews, 2(8), e183.

Erol, İ., ve ark. (2017). Phenylketonuria: Two Cases with Multiple Congenital Anomalies Caused by Maternal. Türkiye Klinikleri Pediatri Dergisi, 26(2), 85-92.

Faust, P. L., ve Hatten, M. E. (1997). Targeted deletion of the PEX2 peroxisome assembly gene leads to abnormal neuronal migration. Journal of Cell Biology, 139(5), 1293-1305.

Faust, P. L., ve ark. (2005). Peroxisome biogenesis disorders: Mechanisms of CNS dysfunction. Brain Pathology, 15(3), 241-251.

Freeze, H. H., ve ark. (2012). Congenital disorders of glycosylation: Glycan immunogenicity and systemic features. Biological Chemistry, 393(8), 681-690.

Freeze, H. H., ve ark. (2015). Congenital disorders of glycosylation: Discovery, diagnosis, and therapeutics. Lancet Neurology, 14(10), 1039-1052.

Fu, F., ve ark. (2022). Application of exome sequencing for prenatal diagnosis of fetal structural anomalies: clinical experience and lessons learned from a cohort of 1618 fetuses. Genome Medicine, 14(1), 123.

Gardiner, R. M. (1990). Transport of amino acids across the blood-brain barrier in maternal PKU. Journal of Inherited Metabolic Disease, 13(4), 627-633.

Gelder, M. M., ve ark. (2010). Teratogenic mechanisms of medical drugs. Human Reproduction Update, 16(4), 378-394.

Grecco, M. S. (2016). Síndrome HELLP e defeitos de beta oxidação de ácidos graxos de cadeia longa hidroxi-acil: um estudo de caso-controle. Universidade de São Paulo.

Greene, C. L., ve ark. (2024). Clinical and biochemical footprints of inherited metabolic diseases: XVII. Dysmorphisms. Molecular Genetics and Metabolism, 144(1), 109001.

Gressèns, P., ve ark. (2000). NMDA receptor dysfunction in peroxisomal biogenesis disorders. Nature Medicine, 6(9), 1008-1016.

Grünert, S. C., ve Sass, J. O. (2020). 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A lyase deficiency: one disease - many faces. Orphanet Journal of Rare Diseases, 15(1), 48.

Gu, X., ve ark. (2025). Maternal cholesterol intake modifies Hedgehog signaling and congenital heart defect risk. Cell Metabolism, 37(1), 115-128.

Guibaud, L., ve ark. (2016). Antenatal manifestations of inborn errors of metabolism: prenatal imaging findings. Journal of Inherited Metabolic Disease, 40(1), 103-112.

Harris, S., ve Vora, N. L. (2018). Maternal Genetic Disorders in Pregnancy. Obstetrics and Gynecology Clinics of North America, 45(2), 249-265.

Herring, C. M., ve ark. (2018). Impacts of maternal dietary protein intake on fetal survival, growth, and development. Experimental Biology and Medicine, 243(6), 525-533.

Ho, B., ve ark. (2019). Hyperornithinemia-hyperammonemia-homocitrullinuria syndrome in pregnancy: Considerations

for management and review of the literature. JIMD Reports, 46(1), 28-34.

Hopkins, M., Dugoff, L., ve Kuller, J. A. (2018). Inherited Metabolic Disorders: Implications for the Obstetrician-Gynecologist. Obstetrical & Gynecological Survey, 73(6), 361-367.

Ibdah, J. A., ve ark. (1999). A Fetal Fatty-Acid Oxidation Disorder as a Cause of Liver Disease in Pregnant Women. New England Journal of Medicine, 340(22), 1723-1731.

Ibdah, J. A., ve ark. (2001). Lack of mitochondrial trifunctional protein in mice causes neonatal hypoglycemia and sudden death. Journal of Clinical Investigation, 107(11), 1403-1409.

Illsinger, S., ve Das, A. M. (2010). Impact of selected inborn errors of metabolism on prenatal and neonatal development. IUBMB Life, 62(6), 403-413.

Iyer, S., ve ark. (2021). Incidence and spectrum of lysosomal storage diseases in non-immune hydrops fetalis. Prenatal Diagnosis, 41(7), 840-850.

Jaeken, J., ve Matthijs, G. (2001). Congenital disorders of glycosylation: A rapidly expanding group of metabolic diseases. Annual Review of Genomics and Human Genetics, 2, 129-151.

Jaeken, J., ve Matthijs, G. (2007). Congenital disorders of glycosylation: Clinical update. Journal of Inherited Metabolic Disease, 30(4), 513-527.

Janssen, A., ve ark. (2003). Cell-autonomous and non-autonomous peroxisomal function in neuronal migration. Journal of Neuroscience, 23(30), 9732-9741.

Kalisch-Smith, J. I., Ved, N., ve Sparrow, D. B. (2019). Environmental Risk Factors for Congenital Heart Disease. Cold Spring Harbor Perspectives in Biology, 12(3), a037234.

Karall, D., ve ark. (2015). Clinical outcome, biochemical and therapeutic follow-up in 14 Austrian patients with Long-Chain 3-Hydroxy Acyl CoA Dehydrogenase Deficiency (LCHADD). Orphanet Journal of Rare Diseases, 10(1), 21.

Kassab, A. Y., ve ark. (2026). When Bones Tell the Story: Skeletal Manifestations of Mucopolysaccharidosis in Two Pediatric Patients. MedPeer Publisher, 000qgrm.

Kelley, R. I., ve ark. (1996). Holoprosencephaly in Smith-Lemli-Opitz syndrome. American Journal of Medical Genetics, 66(4), 478-484.

Khera, K. S., ve Hook, E. B. (1987). Maternal toxicity and congenital malformations: Common pathway hypotheses. Teratology, 35(3), 365-375.

Kimonis, V. (2014). Dysmorphology of inborn errors of metabolism. Journal of Pediatric Genetics, 3(2), 75-88.

Klouwer, F. C. C., ve ark. (2015). Zellweger spectrum disorders: clinical overview and management approach. Orphanet Journal of Rare Diseases, 10(1), 151.

Knottnerus, S. J. G., ve ark. (2018). Disorders of mitochondrial long-chain fatty acid oxidation and the carnitine shuttle. Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders, 19(1), 93-106.

Kucińska-Chahwan, A., ve ark. (2021). Prenatal diagnosis of glutaric acidemia type 2 with the use of exome sequencing — an up-to-date review and new case report. Ginekologia Polska, 92(1), 51-56.

Kudo, Y., ve Boyd, C. A. (1990). Transport of amino acids across the human placenta in maternal PKU. Placenta, 11(6), 495-504.

Langendonk, J. G., ve ark. (2011). A series of pregnancies in women with inherited metabolic disease. Journal of Inherited Metabolic Disease, 35(3), 419-424.

Lee, P. R., ve Raymond, G. V. (2013). Child Neurology: Zellweger syndrome. Neurology, 80(20), e212-e216.

Leijser, L. M., ve ark. (2007). Cranial Ultrasound in Metabolic Disorders Presenting in the Neonatal Period: Characteristic Features and Comparison with MR Imaging. American Journal of Neuroradiology, 28(7), 1223-1231.

Lenzini, L., ve ark. (2025). The multifaceted challenges faced by women in the field of inherited metabolic disorders. Orphanet Journal of Rare Diseases, 20(1), 104.

Leone, G., ve ark. (2025). Maternal Phenylketonuria and Offspring Outcome: A Retrospective Study with a Systematic Review of the Literature. Nutrients, 17(4), 678.

Levy, H. L., ve Ghavami, M. (1996). Maternal phenylketonuria: A metabolic teratogen. Teratology, 53(3), 176-184.

Levy, H. L., ve Waisbren, S. E. (1983). Effects of Untreated Maternal Phenylketonuria and Hyperphenylalaninemia on the Fetus. New England Journal of Medicine, 309(21), 1269-1274.

Li, X., ve ark. (2002). PEX11β deficiency impairs peroxisome division without protein import defect. Molecular and Cellular Biology, 22(12), 4358-4365.

Linhart, A., ve Elliott, P. (2007). The heart in Anderson-Fabry disease and other lysosomal storage disorders. Heart, 93(4), 528-535.

Lord, J., ve ark. (2019). Prenatal exome sequencing analysis in fetal structural anomalies detected by ultrasonography (PAGE): a cohort study. The Lancet, 393(10173), 747-757.

Manta-Vogli, P. D., ve ark. (2019). Nutrition and medical support during pregnancy and lactation in women with inborn errors of intermediary metabolism disorders (IEMDs). Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism, 33(1), 5-20.

Marchuk, H., ve ark. (2023). Pathophysiological mechanisms of complications associated with propionic acidemia. Pharmacology & Therapeutics, 249, 108501.

Merritt, J. L., ve ark. (2020). Clinical manifestations and management of fatty acid oxidation disorders. Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders, 21(4), 479-493.

Moreau, C., ve ark. (2019). Pregnancy in metabolic diseases with hepatic expression: what risks for the mother and the child? Annales de Biologie Clinique, 77(6), 605-618.

Murphy, E. (2015). Pregnancy in women with inherited metabolic disease. Obstetric Medicine, 8(2), 61-67.

Niemi, A. (2020). Neonatal Presentations of Metabolic Disorders. NeoReviews, 21(10), e649.

Oke, S. L., ve Hardy, D. B. (2021). The Role of Cellular Stress in Intrauterine Growth Restriction and Postnatal Dysmetabolism. International Journal of Molecular Sciences, 22(13), 6986.

Önal, H. (2018). Doğuştan metabolizma hastalıklarında embriyolojik ve fetal patogenez. Türkiye Klinikleri Pediatrik Bilimler, 14(1), 12-20.

Palmucci, S., ve ark. (2013). Imaging findings of mucopolysaccharidoses: a pictorial review. Insights into Imaging, 4(4), 443-459.

Parfieniuk, E., ve ark. (2018). Untargeted metabolomics: an overview of its usefulness and future potential in prenatal diagnosis. Expert Review of Proteomics, 15(10), 809-816.

Pietz, J., ve ark. (1999). Large Neutral Amino Acids Block Phenylalanine Transport into Brain in PKU. Journal of Clinical Investigation, 103(8), 1169-1178.

Platt, F. M., Boland, B., ve Spoel, A. C. van der. (2012). Lysosomal storage disorders: The cellular impact of lysosomal dysfunction. The Journal of Cell Biology, 199(5), 723-734.

Poll-The, B. T., ve ark. (2004). Peroxisome biogenesis disorders with prolonged survival: Phenotypic expression in a cohort of 31 patients. American Journal of Medical Genetics Part A, 126(3), 333-338.

Porter, F. D. (2002). Malformation syndromes caused by disorders of cholesterol synthesis. Journal of Clinical Investigation, 110(6), 715-724.

Radomyska, B. (2003). Pregnancy and inborn errors of metabolism. Ginekologia Polska, 74(6), 479-485.

Rasalkar, D. D., ve ark. (2011). Pictorial review of mucopolysaccharidosis with emphasis on MRI features of brain and spine. British Journal of Radiology, 84(1001), 469-477.

Reçber, T., ve ark. (2023). Fetal metabolomics in central nervous system malformations. Clinica Chimica Acta, 542, 117280.

Rouse, B., ve ark. (1997). Maternal Phenylketonuria Collaborative Study (MPKUCS) offspring: Facial anomalies, malformations, and early neurological sequelae. American Journal of Medical Genetics, 69(1), 89-95.

Santosa, D., ve ark. (2017). Favourable Outcome in Two Pregnancies in a Patient with 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-CoA Lyase Deficiency. JIMD Reports, 37, 1-5.

Schenkel, L. C., ve ark. (2016). DNA methylation episignatures in neurodevelopmental disorders. BMC Medical Genomics, 9(1), 60.

Shaham-Niv, S., Rencus-Lazar, S., ve Gazit, E. (2021). Metabolite medicine offers a path beyond lists of metabolites. Communications Chemistry, 4(1), 115.

Shakerdi, L., ve ark. (2023). Organic Aciduria Disorders in Pregnancy: An Overview of Metabolic Considerations. Metabolites, 13(4), 518.

Sheth, J., ve ark. (2024). Lysosomal storage disorders identified in adult population from India: Experience of a tertiary genetic centre and review of literature. JIMD Reports, 65(2), 85-101.

Spiekerkoetter, U., ve Wood, P. A. (2010). Mitochondrial fatty acid oxidation disorders: pathophysiological studies in mouse models. Journal of Inherited Metabolic Disease, 33(5), 539-546.

Spronsen, F. J. van, ve ark. (2003). Inherited metabolic diseases and pregnancy: consequences for mother and child.

Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde, 147(6), 235-240.

Staretz-Chacham, O., ve ark. (2009). Lysosomal storage disorders in the fetus and neonate. Seminars in Fetal and Neonatal Medicine, 14(4), 222-231.

Stępień, K. M., ve ark. (2023). The management and clinical outcomes of pregnancies in women with urea cycle disorders: A review of the literature and results of an international survey. Journal of Inherited Metabolic Disease, 47(6), 1239-1259.

Talati, A. N., ve ark. (2024). Diagnosis and management of pregnant people with inborn errors of metabolism in an adult reproductive genetics and genomics clinic. Genetics in Medicine Open, 2, 101717.

Vianey-Saban, C., ve ark. (2016). Antenatal manifestations of inborn errors of metabolism: biological diagnosis. Journal of Inherited Metabolic Disease, 39(5), 611-624.

Wah, L. Y., ve Law, C. Y. (2023). Fetal neurosonographic phenotyping of inborn errors of metabolism. Hong Kong Journal of Gynaecology Obstetrics and Midwifery, 23(1), 54-62.

Walter, J. H. (2000). Inborn errors of metabolism and pregnancy. Journal of Inherited Metabolic Disease, 23(3), 229-236.

Wegberg, A. M. J. van, ve ark. (2017). The complete European guidelines on phenylketonuria: diagnosis and treatment. Orphanet Journal of Rare Diseases, 12(1), 162.

Weiss, K., ve ark. (2022). Four core mechanisms of intrauterine metabolic stress. Development and Psychopathology, 34(3), 890-902.

White, K. K. (2011). Orthopaedic aspects of mucopolysaccharidoses. Rheumatology, 50(suppl_5), v26-v33.

Whybra, C., ve ark. (2012). Non-immune hydrops fetalis and lysosomal storage disease: Survey and review. Acta Paediatrica, 101(3), e120-e127.

Wilcox, G. (2018). Impact of pregnancy on inborn errors of metabolism. Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders, 19(1), 13-33.

Wilson, G. N., ve ark. (1986). Zellweger syndrome: Diagnostic assays, syndrome delineation, and potential therapy. American Journal of Medical Genetics, 24(1), 69-82.

Woidy, M., ve ark. (2025). Successful Pregnancy Management of a Woman With Severe Methylmalonic Acidemia. JIMD Reports, 66(3), 74-82.

Yekedüz, M. K., ve ark. (2025). Challenges Faced by Newborns with Inherited Metabolic Disorders and Their Mothers During Antepartum, Intrapartum, and Postpartum Periods. Fetal and Pediatric Pathology, 44(1), 53-62.

Yergeau, C., ve ark. (2022). Ocular features of Zellweger spectrum disorders. Ophthalmic Genetics, 43(4), 488-496.

Yıldız, Y. (2014). Hiperfenilalaninemili Hastaların Gebelik Sonuçlarının İncelenmesi. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Uzmanlık Tezi.

Zhao, L., ve ark. (2023). Transcriptomic and mitochondrial respiration shifts in skeletal muscle of growth-restricted fetuses. FASEB Journal, 37(6), e22950.

Znamenska, T., ve ark. (2020). Differential diagnostics of inherited metabolic disorders in newborns. Wiadomości Lekarskie, 73(6), 1211-1216.

Zoghbi, H. Y., ve Beaudet, A. L. (2016). Epigenetics and human disease. Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics, 6. Baskı, Elsevier, 1-28.

KALITSAL METABOLİK HASTALIKLARDA ANESTEZİ YÖNETİMİ

Hakan KARDAŞ[1]

1. GİRİŞ

Kalıtsal metabolik hastalıklar; enzim, taşıyıcı protein veya kofaktör işlevlerindeki genetik bozukluklar sonucunda metabolik süreçlerin etkilendiği heterojen bir hastalık grubudur. Klinik bulgular, enerji üretimi veya kullanımındaki yetersizlikten, toksik metabolitlerin birikiminden ve hücresel yapıların metabolizmasındaki bozukluklara bağlı organ hasarından kaynaklanabilir. Hastalıklar yenidoğan döneminde ağır metabolik dekompansasyonla ortaya çıkabileceği gibi çocukluk veya erişkinlik döneminde aralıklı ataklar ya da ilerleyici organ disfonksiyonu ile de belirti verebilir. [1,2]

Perioperatif risk; metabolik bozukluğun niteliği, hastanın mevcut organ tutulumu ve cerrahinin oluşturduğu fizyolojik yükün birlikte değerlendirilmesini gerektirir. Açlık, enfeksiyon, cerrahi stres ve beslenmenin gecikmesi, katabolizmaya duyarlı hastalıklarda dekompansasyonu tetikleyebilir. Buna karşılık bazı depo hastalıklarında hava yolu anatomisindeki değişiklikler, kardiyopulmoner tutulum ve nöromüsküler güçsüzlük anestezi yönetiminde öncelik kazanır. [1,3]

Bu bölümde hastalıklar, anestezi açısından baskın patofizyolojik özellikleri temelinde; enerji metabolizması bozuklukları, toksik ara ürün birikimiyle seyreden bozukluklar ve doku birikimi ya da organ tutulumunun ön planda olduğu

[1] Dr. Öğr. Üyesi, Bandırma Onyedi Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD, ORCID: 0000-0002-3354-0623.

hastalıklar çerçevesinde ele alınmaktadır. Bu yaklaşım, birbiriyle örtüşebilen metabolik ve sistemik risklerin perioperatif kararlarla ilişkilendirilmesini amaçlamaktadır. Ortak yönetim ilkelerini izleyen bölümlerde, hastalık gruplarının klinik özellikleri ve anestezi uygulamasını değiştiren özgül durumlar incelenecektir.

2. ORTAK PERİOPERATİF İLKELER

2.1. Preoperatif Değerlendirme ve Hazırlık

Preoperatif değerlendirmede kesin tanı ve hastalık alt tipi, mevcut organ tutulumu, önceki metabolik dekompansasyonlar ve bunları tetikleyen koşullar belirlenmelidir. Hastanın günlük beslenme düzeni, açlığa toleransı, kullandığı ilaçlar ve önceki anestezi deneyimleri gözden geçirilmelidir. Katabolik stresle kötüleşme riski bulunan hastalarda mevcut acil durum planı incelenmeli; açlık dönemindeki enerji desteği, hastalığa özgü tedavilerin uygulanması ve postoperatif beslenmeye geçiş, metabolizma hastalıkları uzmanına danışılarak planlanmalıdır. [1,4,5]

Organ değerlendirmesi, hastalığın bilinen tutulum özelliklerine ve hastanın klinik bulgularına yöneltilmelidir. Makroglossi, ağız açıklığında veya boyun hareketlerinde kısıtlılık ve önceki zor hava yolu öyküsü hava yolu planını etkiler. Kardiyomiyopati, kapak hastalığı veya ileti bozukluğu bulunan ya da bu tutulumlara yatkın hastalarda güncel kardiyak değerlendirmeler gözden geçirilmelidir. Kas güçsüzlüğü, disfaji, tekrarlayan aspirasyon, uyku ile ilişkili solunum bozukluğu ve ventilasyon desteği kullanımı ise indüksiyon, ekstübasyon ve postoperatif izlem açısından değerlendirilmelidir. [1]

Laboratuvar incelemeleri, beklenen metabolik bozukluğu ve organ disfonksiyonunu ortaya koyacak şekilde seçilmelidir. Hipoglisemi riski bulunan hastalarda glukoz; organik asidemiler

ve mitokondriyal hastalıklarda klinik duruma göre kan gazı, elektrolitler ve laktat; üre döngüsü bozukluklarında amonyak değerlendirmesi önem taşır. Miyopati veya rabdomiyoliz öyküsünde kreatin kinaz ve böbrek fonksiyonları, karaciğer tutulumu ya da kanama öyküsünde ise karaciğerin sentez işlevi ve hemostaz değerlendirilmelidir. Sonuçlar, hastanın önceki değerleri ve mevcut klinik durumu ile birlikte yorumlanmalıdır. [1,3]

Metabolik dekompansasyon saptandığında öncelik, dolaşım ve solunumun desteklenmesi, katabolizmanın durdurulması ve hastalığa özgü tedavinin başlatılmasıdır. Elektif girişimin zamanlaması metabolik stabilizasyon sağlandıktan sonra yeniden değerlendirilir; ertelenemeyen cerrahide metabolik tedavi perioperatif bakımla eş zamanlı yürütülür. [1,3]

2.2. Açlık, Enerji Desteği ve Sıvı Yönetimi

Katabolizmaya duyarlı hastalarda açlık dönemindeki enerji desteği beslenme kesilmeden önce planlanmalı; hazırlanan tedavi planı oral veya enteral alım kesildiğinde uygulanmalıdır. Cerrahi programındaki gecikmeler de dikkate alınarak açlık süresi sınırlandırılmalı; oral veya enteral alımın hastanın gereksinimini karşılayamayacağı dönemde uygun intravenöz enerji desteği sağlanmalıdır. Dekstroz konsantrasyonu ve infüzyon hızı; yaş, vücut ağırlığı, hastalık alt tipi, önceki tedavi planı ve izlenen metabolik yanıta göre belirlenmelidir. Akut metabolik kriz için kullanılan glukoz gereksinimleri, stabil elektif hastalara doğrudan aktarılmamalıdır. [1,3,5]

Sıvı reçetesi, enerji gereksinimi ile dolaşım ve elektrolit gereksinimlerini birlikte karşılamalıdır. Özellikle kardiyak veya renal disfonksiyonda, gerekli glukoz sunumunun aşırı sıvı yüküne yol açmadan sağlanması gerekir. Sıvının içeriği de tanıya göre seçilmelidir; örneğin glikojen depo hastalığı tip I ve mitokondriyal hastalıklarda laktat içeren çözeltilerden

kaçınılması önerilir. Ketojenik diyet uygulanan veya pirüvat metabolizması bozukluğu bulunan hastalarda glukoz desteği ayrıca bireyselleştirilmelidir. [3,4,6,7]

2.3. İntraoperatif Yönetim ve İzlem

Anestezi tekniği ve ilaç seçimi; cerrahinin özellikleri, hava yolu ve aspirasyon riski, kardiyopulmoner rezerv, nöromüsküler tutulum ve hastalığa özgü ilaç sakıncaları dikkate alınarak belirlenmelidir. [1] Miyopati bulunan hastalarda süksinilkolinden kaçınılmalıdır. Nondepolarizan nöromüsküler bloker kullanıldığında kantitatif monitörizasyon uygulanmalıdır. [7] Genel anestezi uygulamalarında ekstübasyon öncesinde adduktor pollisis üzerinden ölçülen dörtlü uyarı oranının en az 0,9 olduğunun doğrulanması önerilir. [8] Nöromüsküler hastalığı bulunan hastalarda ise Avrupa Nöromüsküler Merkezi (ENMC) uzlaşısı, ekstübasyon ve derlenmenin değerlendirilmesinde dörtlü uyarı oranının 1,0 olmasını önermektedir. Bu hastalarda ölçüm, başlangıç kas gücü ve solunum işlevleriyle birlikte değerlendirilmelidir. [7]

İzlem, standart anestezi monitörizasyonuna hastanın metabolik ve sistemik risklerinin gerektirdiği ölçümlerin eklenmesiyle düzenlenir. Glukoz ve ilgili biyokimyasal göstergelerin kontrol sıklığı; başlangıç değerleri, girişimin süresi, enerji desteğindeki değişiklikler ve klinik seyirle belirlenmelidir. Arteriyel kateterizasyon kararı; hemodinamik instabilite beklentisi, önemli sıvı değişiklikleri ve sık kan örneklemesi gereksinimi temelinde verilmelidir. [1]

Doku perfüzyonu ve oksijenasyon korunmalı; hipotermi, hipertermi, hipovolemi ve yetersiz analjeziye bağlı metabolik yük sınırlandırılmalıdır. İntraoperatif metabolik bozulmada mevcut hastalığın yanı sıra kanama, hipoperfüzyon ve enfeksiyon gibi eşlik eden nedenler de araştırılmalıdır. [1,3,7]

2.4. Postoperatif Bakım

Postoperatif bakımda yeterli ventilasyon ve hava yolu korunmasının yanı sıra enerji desteğinin sürekliliği sağlanmalıdır. Katabolizmaya duyarlı hastalarda intravenöz dekstroz desteği, hastaya uygun oral veya enteral beslenme yeterli düzeye ulaşıncaya kadar sürdürülmelidir. Ağrı, bulantı ve kusma, beslenmeye dönüşü geciktirebileceğinden etkin biçimde tedavi edilmelidir. [1,5,9]

Ekstübasyon kararı; bilinç düzeyi, hava yolu koruyucu işlevleri, ventilasyon yeterliliği ve nöromüsküler bloktan derlenme birlikte değerlendirilerek verilmelidir. Solunum kası güçsüzlüğü veya bulber disfonksiyonu bulunan hastalarda, ekstübasyon sonrasında gerekecek solunum desteği önceden belirlenmelidir. Yoğun bakım gereksinimi; mevcut kardiyopulmoner bozukluğun şiddeti, metabolik instabilite, cerrahinin kapsamı ve devam eden ventilasyon desteği gereksinimiyle ilişkilendirilmelidir. [1,7,9]

Derlenmenin beklenenden uzun sürmesi, yeni gelişen bilinç değişikliği, tekrarlayan kusma, açıklanamayan taşipne veya kas ağrısı metabolik dekompansasyon açısından değerlendirme gerektirir. Bu durumda rutin postanestezik nedenlerin araştırılmasına, tanıya uygun glukoz, asit–baz, elektrolit, amonyak veya kreatin kinaz incelemeleri eklenmelidir. [1,3]

3. ENERJİ METABOLİZMASI BOZUKLUKLARI

3.1. Glikojen Depo Hastalıkları

Glikojen depo hastalıkları, glikojenin sentezi veya yıkımında görev alan enzim ve taşıyıcı proteinlerin bozukluklarına bağlı gelişen kalıtsal metabolik hastalıklardır. Klinik özellikler, etkilenen metabolik basamak ve dokudaki enzim ekspresyonuyla ilişkilidir. Hepatik formlarda

hepatomegali, büyüme geriliği ve açlık hipoglisemisi; kas tutulumunun baskın olduğu formlarda ise egzersiz intoleransı, kas güçsüzlüğü, kramplar ve bazı alt tiplerde rabdomiyoliz ön plandadır. Karaciğer, iskelet kası ve kalbin birlikte etkilendiği fenotipler de bulunmaktadır. Anestezi değerlendirmesinde hastalığın alt tipi ile mevcut metabolik ve kardiyorespiratuvar tutulum birlikte ele alınmalıdır. [1,2,10]

Glikojen depo hastalığı tip I (von Gierke hastalığı). Tip Ia, glukoz-6-fosfatazın; tip Ib ise glukoz-6-fosfatın endoplazmik retikuluma taşınmasını sağlayan proteinin işlev bozukluğundan kaynaklanır. Glikojenoliz ve glukoneogenezin son basamağının etkilenmesi nedeniyle açlık sırasında dolaşıma yeterli glukoz sağlanamaz. Hepatomegali, kısa açlık dönemlerinde gelişebilen hipoglisemi, hiperlaktatemi, hipertrigliseridemi ve hiperürisemi başlıca bulgulardır. Tip Ib'de nötropeni, nötrofil işlev bozukluğu ve inflamatuvar bağırsak hastalığı tabloya eşlik edebilir. [3,6,10]

Perioperatif yönetimin temelini glukoz sunumunun kesintiye uğramaması oluşturur. Hastanın olağan beslenme aralığı, gece beslenmesi ve çiğ mısır nişastası kullanımı öğrenilmeli; enteral alım kesildiğinde intravenöz glukoz desteğine geçiş önceden planlanmalıdır. İnfüzyon hızı yaşa, mevcut metabolik gereksinime ve seri ölçümlere göre düzenlenir. Kan glukozuyla birlikte laktat, elektrolitler ve asit–baz durumu izlenmeli; intravenöz destek yeterli enteral beslenme yeniden sağlanıncaya kadar sürdürülmelidir. Beslenmeye geçişte dekstroz infüzyonu aniden kesilmemeli, glukoz izlemi altında kademeli olarak azaltılmalıdır. Tip I için yayımlanmış yönetim önerileri laktat içeren intravenöz sıvılardan kaçınılmasını önermektedir. [6]

Kanama öyküsü, böbrek işlevi ve hepatik komplikasyonlar ayrıca değerlendirilmelidir. Trombosit işlev bozukluğu, trombosit sayısı normal olsa da kanama eğilimine

neden olabilir. Özellikle majör cerrahi veya nöroaksiyel girişim öncesinde hemostatik değerlendirme bu olasılığı kapsamalıdır. Metabolik kontrolün iyileştirilmesi trombosit işlevini olumlu etkileyebilir; belirgin kanama öyküsü bulunan hastalarda ek hematolojik değerlendirme gerekebilir. [1,6]

Tip Ib'de nötropeni ve nötrofil işlev bozukluğu için empagliflozin kullanımı sorgulanmalıdır. Uluslararası uzman uzlaşısı, dehidratasyon tehdidinde ve planlanan uzun süreli cerrahi girişimler öncesinde empagliflozine ara verilmesini önermektedir. Perioperatif ilaç ve beslenme düzenlemesi metabolizma hastalıkları uzmanına danışılarak planlanmalıdır. [11]

Glikojen depo hastalığı tip II (Pompe hastalığı). Lizozomal asit alfa-glukozidaz eksikliğine bağlı glikojen birikimi özellikle iskelet kası, solunum kasları ve kalbi etkiler. Klasik infantil form belirgin hipotoni, beslenme güçlüğü, hipertrofik kardiyomiyopati ve solunum yetersizliğiyle seyreder. Geç başlangıçlı hastalıkta proksimal ve aksiyal kas güçsüzlüğü ile diyafram tutulumu daha belirgindir; ağır kardiyak tutulum daha seyrektir. Solunum kası etkilenmesinin derecesi, ekstremite kaslarındaki güçsüzlükle paralel olmayabilir. [2,12]

Preoperatif değerlendirmede elektrokardiyografi ve ekokardiyografi bulguları, enzim replasman tedavisine yanıt ve mevcut solunum desteği gereksinimi gözden geçirilir. Ortopne, gece hipoventilasyonu belirtileri, yutma güçlüğü ve tekrarlayan aspirasyon sorgulanmalıdır. İş birliği yapabilen hastalarda oturur ve supin pozisyonda vital kapasitenin değerlendirilmesi diyafram tutulumunun belirlenmesine yardımcı olur. Makroglossi ve bulber kas güçsüzlüğü, hava yolu yönetimi ve aspirasyon riski açısından önem taşır. [1,12]

Belirgin kardiyomiyopati varlığında indüksiyon sırasında önyük, sistemik vasküler direnç ve koroner perfüzyonun

korunması hedeflenir; ani hipotansiyon ve taşikardiden kaçınılır. Propofolün ve yüksek konsantrasyonda volatil anesteziklerin oluşturabileceği kardiyovasküler depresyon bu hastalarda özellikle önemlidir. Ketamin veya etomidat, hemodinamik özellikleri dikkate alınarak indüksiyonda değerlendirilebilir; uygulama hastanın kardiyak durumuna göre titre edilmelidir. [1] Avrupa Nöromüsküler Merkezi uzlaşısı, Pompe hastalığında, özellikle ağır kardiyak tutulum varsa, propofolle total intravenöz anesteziden kaçınılmasını önermektedir. [7]

Solunum kası ve bulber tutulum bulunan hastalarda ekstübasyon öncesinde yeterli spontan ventilasyon, hava yolunu koruma yetisi ve nöromüsküler bloktan tam derlenme değerlendirilmelidir. Nöromüsküler bloker kullanılmışsa derlenme kantitatif monitörizasyonla doğrulanır. Pediatrik hastada hava yolu kas güçsüzlüğü veya aspirasyon riski, uyanık ekstübasyon lehine değerlendirilir. Belirgin ventilatuvar bozukluğu veya önceden solunum desteği gereksinimi bulunan hastalarda postoperatif destek ve izlem yeri önceden planlanmalıdır; yetersiz ventilasyon veya hava yolu korunmasının sağlanamadığı durumda ekstübasyon ertelenir. [7,9,12]

Glikojen depo hastalığı tip III (Cori–Forbes hastalığı). Glikojen dallarını ortadan kaldıran enzimin eksikliği, tam olarak yıkılamayan glikojenin dokularda birikmesine neden olur. Tip IIIa'da karaciğer ve kas tutulumu, tip IIIb'de ise ağırlıklı olarak karaciğer tutulumu vardır. Çocuklukta hepatomegali, ketotik açlık hipoglisemisi ve büyüme geriliği öne çıkarken, IIIa'da ilerleyen yaşla birlikte miyopati ve kardiyomiyopati daha belirgin hâle gelebilir. [10,13]

Anestezi hazırlığında açlık sırasında glukoz desteğinin planlanmasına ek olarak kas gücü, kardiyak tutulum ve karaciğer hastalığının derecesi değerlendirilir. İleri hepatik hastalıkta

koagülasyon bozukluğu araştırılmalıdır. [13] Miyopati bulunan hastalarda süksinilkolinden kaçınılır; nondepolarizan nöromüsküler blokerler gerekiyorsa etkileri kantitatif monitörizasyonla izlenir. Postoperatif dönemde beslenmeye geçişin yanı sıra solunumsal derlenme ve rezidüel nöromüsküler blok olasılığı dikkate alınır. [7]

Glikojen depo hastalığı tip V (McArdle hastalığı). İskelet kası glikojen fosforilazı eksikliği, kasın egzersiz sırasında kendi glikojen depolarını kullanmasını engeller. Egzersiz intoleransı, erken yorulma, ağrılı kas krampları ve tekrarlayan rabdomiyoliz karakteristiktir. Egzersizin ilk dakikalarını takiben egzersiz toleransının artması "ikinci rüzgâr" fenomeni olarak tanımlanır. Perioperatif değerlendirmede önceki rabdomiyoliz ve miyoglobinüri atakları, bazal kreatin kinaz düzeyi ve böbrek işlevi önem taşır. [3,10]

Kas iskemisi ve hasarını artırabilecek turnike uygulaması, uzun süreli bası oluşturan pozisyonlar ve postoperatif titreme önlenmeye çalışılır. [1] Süksinilkolinden kaçınılır. McArdle hastalığı tek başına kanıtlanmış malign hipertermi duyarlılığı olarak kabul edilmez. Güncel anestezi uzlaşısı volatil ajanları glikojen depo hastalıklarında kullanılabilir kabul etmekte, tip V'te bildirilmiş pozitif kontraktür testlerinin özgüllüğünün sınırlı olduğunu belirtmektedir. [7] Anestezi sonrasında yeni gelişen kas ağrısı, koyu idrar veya açıklanamayan potasyum artışı rabdomiyoliz açısından değerlendirilmelidir. [7]

3.2. Yağ Asidi Oksidasyon Bozuklukları

Yağ asidi oksidasyon bozuklukları, yağ asitlerinin mitokondriye taşınmasını veya β-oksidasyon yoluyla enerji üretiminde kullanılmasını etkileyen kalıtsal hastalıklardır. Açlık ve artmış enerji gereksinimi sırasında yağlardan yeterli enerji sağlanamaması, özellikle hepatik fenotiplerde keton yanıtının yetersiz kaldığı hipoglisemiye ve metabolik dekompansasyona

neden olabilir. Klinik tablo, etkilenen metabolik basamağa göre karaciğer disfonksiyonundan kardiyomiyopati, aritmi ve rabdomiyolize kadar değişir. [1,2,3]

Orta zincirli açil-KoA dehidrogenaz (MCAD) eksikliğinde açlık veya enfeksiyonla tetiklenen hipoketotik hipoglisemi ve ensefalopati ön plandadır; kronik kardiyomiyopati ve iskelet kası tutulumu tipik değildir. Çok uzun zincirli açil-KoA dehidrogenaz (VLCAD), uzun zincirli 3-hidroksiaçil-KoA dehidrogenaz ve mitokondriyal trifonksiyonel protein eksikliklerinde ise kardiyak ve iskelet kası tutulumu daha belirgin olabilir. Karnitin palmitoiltransferaz II eksikliğinin erişkin miyopatik formunda, uzun süreli egzersiz, açlık veya hastalıkla tetiklenen rabdomiyoliz atakları perioperatif değerlendirmede özellikle önem taşır. [1,2,3]

Preoperatif değerlendirmede hastalık alt tipi, önceki krizlerin niteliği, açlığa tolerans ve hastaya özgü acil tedavi planı belirlenmelidir. Kardiyak tutulumla ilişkili alt tiplerde güncel elektrokardiyografi ve ekokardiyografi bulguları; miyopatik fenotipte ise kas belirtileri, önceki rabdomiyoliz atakları, kreatin kinaz ve böbrek fonksiyonları gözden geçirilmelidir. Hepatik tutulum bulunan hastalarda karaciğer işlevleri ve koagülasyon değerlendirmesi de plana eklenmelidir. [1,7]

Perioperatif yönetimin temel hedefi, açlık ve cerrahi stres sırasında lipolizi ve katabolizmayı sınırlandıracak enerji desteğini sağlamaktır. Oral alımın kesilmesiyle birlikte hastaya özgü intravenöz dekstroz planı uygulanmalıdır. Özellikle VLCAD eksikliğinde hipoglisemi geç bir bulgu olabileceğinden, enerji desteğinin başlatılması için kan glukozunun düşmesi beklenmemelidir. Normal glukoz değeri, devam eden katabolik süreç veya kas hasarını tek başına dışlamaz. [5,14]

Dekstroz konsantrasyonu ve infüzyon hızı, hastanın metabolik gereksinimi ve sıvı toleransına göre düzenlenmelidir.

Glukoz izlemi; miyopatik fenotipte gerektiğinde kreatin kinaz, potasyum, böbrek fonksiyonları ve idrar değerlendirmesiyle tamamlanmalıdır. Uzun zincirli yağ asidi oksidasyon bozukluklarında mevcut beslenme tedavisinin içeriği ayrıca gözden geçirilmelidir. Örneğin VLCAD eksikliğinde kullanılabilen orta zincirli trigliserit desteği, MCAD eksikliğine genellenemez. [1,3,5,14]

İlaç seçiminde propofolün lipid içeriği ve yağ asidi metabolizması üzerindeki etkileri dikkate alınmalıdır. Uygun alternatif bulunduğunda propofolden, özellikle anestezi idamesi amacıyla sürekli infüzyonundan kaçınılması önerilir. Kısa süreli kullanımın komplikasyonsuz bildirildiği olgular bulunmakla birlikte, bu gözlemler bütün alt tipler için güvenlilik kanıtı olarak değerlendirilmemelidir. [7] Diğer anesteziklerin seçimi mevcut kardiyak ve hepatik işlevlere göre yapılmalı; kas tutulumu bulunan hastalarda süksinilkolinden kaçınılmalı ve nöromüsküler blok kantitatif olarak izlenmelidir. [7,8]

Postoperatif dönemde dekstroz desteği, hastanın kendi beslenme planına uygun yeterli alımı sürdürebildiği doğrulanıncaya kadar devam etmelidir. Beslenmeyi engelleyen ağrı veya kusma varlığında gözlem ve metabolik destek uzatılmalıdır. Miyopatik fenotipte yeni kas ağrısı, güçsüzlük veya koyu renkli idrar gelişmesi rabdomiyoliz açısından değerlendirme gerektirir. Kardiyak instabilite, rabdomiyoliz ya da süren metabolik bozukluk bulunan hastalarda izlem düzeyi bu bulgulara göre artırılmalıdır. [1,3,5,14]

3.3. Mitokondriyal Hastalıklar

Mitokondriyal hastalıklar, hücresel enerji üretimindeki bozukluğun özellikle sinir sistemi, iskelet kası ve miyokard gibi enerji gereksinimi yüksek dokuları etkilediği, klinik açıdan heterojen bir hastalık grubudur. Miyopatiye; epilepsi, kardiyomiyopati, kardiyak ileti bozuklukları, solunum kası

güçsüzlüğü ve endokrin bozukluklar eşlik edebilir. Perioperatif değerlendirmede organ tutulumunun dağılımı ve şiddeti ile hastanın metabolik stres karşısındaki önceki klinik seyri dikkate alınmalıdır. [4,15]

Preoperatif değerlendirmede kardiyomiyopati ve aritmi öyküsü, mevcut kardiyak incelemeler, egzersiz kapasitesi ve solunumsal belirtiler gözden geçirilmelidir. Solunum kası güçsüzlüğünün yanı sıra bulber disfonksiyon, aspirasyon öyküsü, uyku sırasında solunum bozukluğu ve evde ventilasyon desteği kullanımı sorgulanmalıdır. Özellikle Leigh sendromunda santral solunum kontrolündeki bozukluk, anesteziklerin solunumu baskılayıcı etkilerine eklenebilir. Bu bulgular, postoperatif solunum izleminin kapsamını ve destek gereksinimini belirlemede önem taşır. [7,15]

Açlık süresinin sınırlandırılması ve katabolizmanın önlenmesi, perioperatif metabolik yönetimin temelini oluşturur. Oral alımın kesildiği dönemde glukoz içeren intravenöz sıvılarla enerji desteği sağlanmalı; uygulama kan glukozu ve metabolik yanıt izlenerek düzenlenmelidir. Bununla birlikte, ketojenik diyet uygulanan, pirüvat metabolizması bozukluğu bulunan veya yüksek glukoz sunumuna daha önce olumsuz metabolik yanıt gösteren hastalarda glukoz desteği metabolizma hastalıkları uzmanına danışılarak bireyselleştirilmelidir. Bu hastalarda rutin glukoz uygulaması uygun olmayabilir. [4] Başlangıç glukoz, laktat ve elektrolit değerleri belirlenmeli; izlem cerrahinin süresi ve klinik duruma göre sürdürülmelidir. İntravenöz sıvılarda laktat içermeyen çözeltiler tercih edilmeli, hipotermi ve hipertermiden kaçınılmalıdır. [7]

Anestezikler, hemodinamik ve solunumsal etkileri gözetilerek titre edilmelidir. Mitokondriyal hastalık ile malign hipertermi arasında kanıtlanmış bir ilişki bulunmamaktadır. Volatil anestezikler kullanılabilir; ancak artmış duyarlılık

olasılığı nedeniyle doz gereksinimi hastanın yanıtına göre değerlendirilmelidir. [4,16] Propofolün indüksiyonda tek doz kullanımı ile anestezi idamesinde infüzyonu ayrı değerlendirilmelidir. Metabolik açıdan stabil hastalarda indüksiyon amacıyla kullanımı uzlaşı belgelerinde kabul edilebilir bulunmaktadır. [7,16] Propofol infüzyon sendromuna yatkınlık endişesi nedeniyle ENMC uzlaşısı anestezi idamesinde kullanımından kaçınılmasını önermektedir. Preoperatif metabolik kötüleşme varlığında indüksiyon için de alternatif ajanlar değerlendirilmelidir. [7]

Miyopati bulunan hastalarda süksinilkolinden kaçınılmalıdır. Nondepolarizan nöromüsküler blokerler kullanılabilir; dozları klinik gereksinime göre düzenlenmeli ve blok düzeyi kantitatif olarak izlenmelidir. Ekstübasyondan önce nöromüsküler bloğun yeterli derecede geri döndüğü doğrulanmalıdır. [7,16] Analjezi ve sedasyon planında, özellikle solunum kası güçsüzlüğü veya azalmış solunum dürtüsü bulunan hastalarda ilaçların solunumu baskılayıcı etkileri dikkate alınmalıdır. Uygun girişimlerde lokal veya bölgesel anestezi tekniklerinden yararlanılabilir. [4,16]

Epilepsi tedavisi gözden geçirilirken hastalığın genetik alt tipi dikkate alınmalıdır. POLG ilişkili mitokondriyal hastalıklarda valproat, ağır hepatotoksisite ve akut karaciğer yetmezliği riski nedeniyle kontrendikedir. [16,17]

Postoperatif dönemde ventilasyon yeterliliği, hava yolu koruyucu işlevleri ve metabolik durum birlikte değerlendirilmelidir. Belirgin solunum kası güçsüzlüğü, bulber disfonksiyon veya santral hipoventilasyon bulunan hastalarda uzatılmış solunum izlemi ve gerektiğinde ventilasyon desteği planlanmalıdır. Ekstübasyon sonrasında yeterli ventilasyonun sürdürülemeyeceği öngörülüyorsa mekanik ventilasyona devam edilerek yoğun bakım izlemi sağlanmalıdır. Bu karar, mevcut

solunum bozukluğunun şiddeti ve perioperatif seyir temelinde verilmelidir. [7,15] Oral veya enteral beslenme yeniden sağlanana kadar hastaya özgü enerji desteği sürdürülmelidir. [4]

4. TOKSİK METABOLİT BİRİKİMİYLE SEYREDEN HASTALIKLAR

4.1. Üre Döngüsü Bozuklukları

Üre döngüsü bozuklukları, azotun karaciğerde üreye dönüştürülerek uzaklaştırılmasını sağlayan enzim veya taşıma sistemlerindeki kalıtsal kusurlardan kaynaklanır. Başlıca akut komplikasyon, ensefalopati ve serebral ödemle sonuçlanabilen hiperamonyemidir. Ağır enzim eksiklikleri yenidoğan döneminde belirti verirken, kısmi eksiklikler çocukluk veya erişkinlik döneminde ortaya çıkabilir. Açlık, enfeksiyon ve cerrahi stres sırasında artan endojen protein yıkımı, önceden metabolik açıdan stabil olan hastalarda dekompansasyonu tetikleyebilir. Arjinaz 1 eksikliğinde ise ilerleyici spastisite ve nörolojik tutulum ön planda olabilir; ağır hiperamonyemik ataklar diğer üre döngüsü bozukluklarına göre daha seyrektir. [18]

Preoperatif değerlendirmede hastalık alt tipi, önceki hiperamonyemik ataklar, nörolojik sekeller, günlük protein toleransı ve kullanılan azot uzaklaştırıcı tedaviler belirlenmelidir. Amonyak düzeyi, plazma aminoasitleri ve mevcut klinik durum birlikte değerlendirilmelidir. Normal kan glukozu veya belirgin metabolik asidozun bulunmaması hiperamonyemiyi dışlamaz. Amonyak ölçümünde örnek alma ve işleme koşulları sonucu etkileyebileceğinden, örnek laboratuvarın tanımladığı preanalitik koşullara uygun alınmalı ve hızla çalışılmalıdır. [18,19]

Elektif girişim, hastanın klinik olarak iyi olduğu, amonyak ve aminoasit düzeylerinin kontrol altında bulunduğu ve eşlik eden akut hastalığın olmadığı dönemde planlanmalıdır.

Cerrahinin, hiperamonyemik dekompansasyona müdahale edebilecek metabolik uzmanlık ve tedavi olanaklarının bulunduğu merkezlerde gerçekleştirilmesi önerilir. Elektif hazırlık kapsamında, ameliyattan önceki gün uygun intravenöz tedavi düzenine geçilmesi ve elektrolit içeren %10 dekstrozla anabolizmanın desteklenmesi önerilmektedir. İnfüzyon hızı hastanın yaşı, metabolik gereksinimi ve sıvı toleransına göre belirlenmeli; açlık süresini ve olası gecikmeleri azaltmak amacıyla hastaya ameliyat programında öncelik verilmelidir. [18]

Azotun alternatif yollarla uzaklaştırılmasını sağlayan tedaviler perioperatif dönemde kesintiye uğratılmamalıdır. Oral ilaçların uygulanamayacağı süre için uygun parenteral rejim önceden düzenlenmeli; uygulama yolu değişikliğinde preparat ve doz farklılıkları dikkate alınmalıdır. Sodyum benzoat ve fenilasetat/fenilbütirat türevleri bu amaçla kullanılan başlıca ilaçlardır. Arjinin veya sitrülin desteği hastalık alt tipine göre sürdürülür; arjinaz 1 eksikliğinde arjinin kontrendikedir. N-asetilglutamat sentaz eksikliğinde özgül tedavi olan karglumik asidin enteral uygulanması da perioperatif tedavi planına dahil edilmelidir. [18]

Beslenmenin kesildiği dönemde yeterli protein dışı enerji sağlanması, endojen protein katabolizmasının sınırlandırılması açısından önemlidir. Dekstroz desteği sırasında kan glukozu ve elektrolitler izlenmeli; metabolik kontrol amonyak seyriyle birlikte değerlendirilmelidir. Enerji gereksiniminin yalnızca dekstrozla karşılanamadığı durumlarda intravenöz lipid desteği metabolizma hastalıkları uzmanına danışılarak planlanabilir. Akut hiperamonyemide protein alımı geçici olarak durdurulabilmekle birlikte, uzamış protein kısıtlaması esansiyel aminoasit yetersizliği ve endojen protein yıkımı yoluyla azot yükünü artırabilir. Bu nedenle proteinsiz beslenme mümkün olduğunca kısa tutulmalıdır. [18] Güncel beslenme önerileri, amonyak düzeyi düşmeye başladığında ilk 12–24 saat içinde

kontrollü protein başlanmasını ve tam protein kesintisinin 24 saati aşmamasını önermektedir. Yeniden başlama zamanı ve miktarı, önceki protein toleransı ve metabolik yanıta göre düzenlenir. [20]

Anestezik seçiminde mevcut nörolojik durum, karaciğer işlevleri ve beklenen derlenme özellikleri dikkate alınmalıdır. Yeterli enerji sunumu ve hastalığa özgü tedavilerin devamlılığı korunurken, analjezi ve bulantı-kusma kontrolü beslenmeye dönüşü destekleyecek şekilde düzenlenmelidir. [1] Perioperatif ilaç değerlendirmesinde hiperamonyemiyi tetikleyebilen ajanlar ayrıca gözden geçirilmelidir. Bilinen üre döngüsü bozukluğunda valproat kontrendikedir. [17] Özellikle yüksek doz sistemik glukokortikoidler katabolizmayı artırarak hiperamonyemik dekompansasyonu tetikleyebilir. Glukokortikoid tedavisi gerektiğinde endikasyon, doz ve süre değerlendirilerek metabolik destek ve amonyak izlemi düzenlenmelidir. [18]

Postoperatif dönemde amonyak düzeyi ve nörolojik durum birlikte izlenmelidir. Ölçüm sıklığı başlangıç amonyak değeri, cerrahinin kapsamı, beslenmeye dönüş ve klinik seyir doğrultusunda belirlenir. Beklenmeyen uyanma gecikmesi, yeni gelişen ajitasyon veya bilinç değişikliği, tekrarlayan kusma ve nöbet varlığında amonyak gecikmeden ölçülmelidir. İntravenöz enerji desteğinin sonlandırılması ve oral tedaviye geçiş, hastanın metabolik olarak stabil olması ve planlanan beslenme ile ilaç tedavisini sürdürebilmesi temelinde gerçekleştirilmelidir. [1,18]

Hiperamonyemi geliştiğinde katabolizmayı durdurmaya yönelik tedavi ve azot uzaklaştırıcı ilaçların düzenlenmesi eş zamanlı yürütülmelidir. Ağır nörolojik bulgular varlığında, medikal tedavi başlanırken ekstrakorporeal amonyak uzaklaştırılması için de hazırlık yapılmalıdır. Başlangıç tedavisiyle amonyak düzeyinde ve klinik durumda yeterli düzelme sağlanmadığında ekstrakorporeal tedavi geciktirilmemelidir. Erişkinlerde akut hiperamonyemik

dekompansasyon sırasında bu yaklaşım ilk basamak seçenekler arasında değerlendirilmelidir. Kararda amonyak düzeyi ve yükselme hızı, nörolojik bulgular, eşlik eden hastalıklar ve tedaviye yanıt birlikte dikkate alınmalıdır. [18]

4.2. Organik Asidemiler

Organik asidemiler, belirli aminoasitlerin ve diğer organik bileşiklerin metabolizmasındaki enzim kusurlarına bağlı olarak organik asitlerin ve ilişkili metabolitlerin biriktiği kalıtsal hastalıklardır. Metilmalonik asidemi ve propiyonik asidemide katabolik stres; yüksek anyon açıklı metabolik asidoz, ketozis, hiperamonyemi ve ensefalopatiyle seyreden dekompansasyonu tetikleyebilir. Kusma, dehidratasyon ve beslenme yetersizliği bu süreci ağırlaştırabilir. [1,3]

Metilmalonik asidemi, metilmalonil-KoA'nın süksinil-KoA'ya dönüşümündeki bozukluktan; propiyonik asidemi ise propiyonil-KoA karboksilaz eksikliğinden kaynaklanır. Perioperatif değerlendirmede bu iki hastalığın organ tutulumundaki farklılıkları önem taşır. Metilmalonik asidemide kronik böbrek hastalığı, propiyonik asidemide ise kardiyomiyopati ve QTc uzaması özellikle dikkate alınmalıdır. [21]

Preoperatif değerlendirmede önceki dekompansasyonlar, mevcut beslenme ve ilaç tedavileri, başlangıç nörolojik durum ve organ işlevleri gözden geçirilmelidir. Kan gazı, elektrolitler, glukoz, laktat ve amonyak değerleri hastanın klinik durumuyla birlikte değerlendirilir. Metilmalonik asidemide böbrek fonksiyonları ve potasyum dengesi; propiyonik asidemide güncel elektrokardiyografi ve ekokardiyografi bulguları anestezi planına yansıtılmalıdır. [1,21]

Açlık döneminde yeterli enerji sağlanması, dehidratasyonun önlenmesi ve doku perfüzyonunun korunması metabolik stabilitenin sürdürülmesinde temel öneme sahiptir.

Dekstroz desteği, glukoz değerleriyle birlikte asit–baz ve laktat seyri izlenerek düzenlenmelidir. Metilmalonik ve propiyonik asidemide aşırı glukoz sunumu laktik asidozu artırabileceğinden, infüzyon hızının artırılması metabolik yanıt değerlendirilerek yapılmalıdır. Mevcut levokarnitin tedavisi ve kobalamine yanıtlı metilmalonik asidemide hidroksokobalamin uygulaması perioperatif tedavi planında korunmalıdır. [1,21]

İlaç seçiminde metabolik bozukluğun yanı sıra renal ve kardiyak tutulum dikkate alınmalıdır. Metilmalonik asidemide vitamin B12'yi inaktive eden nitröz oksitten kaçınılması önerilir. [1] Kas güçsüzlüğü, hiperkalemi veya belirgin asidoz bulunan hastalarda nöromüsküler bloker seçimi bu riskler doğrultusunda yapılmalı; nondepolarizan blok kantitatif olarak izlenmelidir. [1,8] Renal disfonksiyon, ilaçların ve aktif metabolitlerinin birikimi açısından ayrıca değerlendirilmelidir. [1]

Glutarik asidüri tip 1, bu grup içinde farklı bir nörolojik risk profiline sahiptir. Glutaril-KoA dehidrogenaz eksikliği sonucu gelişen hastalıkta, özellikle yaşamın ilk altı yılında katabolik olaylarla tetiklenen striatal hasar ve kalıcı distonik hareket bozukluğu riski önemlidir. Bu nedenle cerrahi dönemindeki metabolik koruma, belirgin asidoz gelişmesinin beklenmesine dayandırılmamalıdır. Hastaya özgü acil beslenme ve karnitin planı uygulanmalı; mevcut distoni, yutma güçlüğü ve beslenme sorunları perioperatif değerlendirmeye dahil edilmelidir. [1,22]

Postoperatif dönemde hastaya özgü beslenme yeniden sağlanıncaya kadar enerji desteği sürdürülmelidir. Uyanma gecikmesi, tekrarlayan kusma, yeni nörolojik bulgu veya açıklanamayan taşipne varlığında metabolik dekompansasyon araştırılmalıdır. Asidoz geliştiğinde tedavi, dolaşımın desteklenmesi ve katabolizmanın durdurulmasıyla birlikte altta yatan metabolik bozukluğa yöneltilmelidir; yalnızca bikarbonat

uygulanması devam eden metabolit üretimini ortadan kaldırmaz. [1,3]

Hiperamonyemi eşlik ettiğinde tedavi organik asidemiye özgü olarak düzenlenmelidir. Metilmalonik ve propiyonik asidemide sodyum fenilbütiratın glutamin düzeyini azaltabilmesi nedeniyle birincil amonyak uzaklaştırıcı ajan olarak kullanımından kaçınılması önerilmektedir. Ağır asidoz, ilerleyen nörolojik bozulma veya tedaviye dirençli hiperamonyemide yoğun bakım ve ekstrakorporeal tedavi gereksinimi metabolizma ve nefroloji ekipleriyle değerlendirilmelidir. [3,21]

4.3. Aminoasit Metabolizması Bozuklukları

Akçaağaç şurubu idrar hastalığı

Akçaağaç şurubu idrar hastalığı (maple syrup urine disease, MSUD), dallı zincirli α-ketoasit dehidrogenaz kompleksinin işlev bozukluğu sonucu lösin, izolösin ve valin metabolizmasının etkilendiği kalıtsal bir hastalıktır. Özellikle lösin ve ilişkili ketoasitlerin birikimi nörotoksisiteye yol açar. Klasik form yenidoğan döneminde ensefalopatiyle ortaya çıkarken, daha hafif fenotiplerde enfeksiyon, açlık veya cerrahi stres sırasında akut dekompansasyon gelişebilir. Perioperatif açıdan başlıca risk, katabolizmayla artan lösin yüküne bağlı nörolojik kötüleşme ve serebral ödemdir. [23,24]

Preoperatif değerlendirmede mevcut nörolojik durum, önceki dekompansasyonlar, plazma dallı zincirli aminoasit düzeyleri ve hastanın özel beslenme planı gözden geçirilmelidir. Elektif girişimler metabolik kontrol sağlandığında planlanmalı; araya giren enfeksiyon veya beslenme bozukluğu varsa yeniden değerlendirilmelidir. Açlık döneminde dekstroz desteği sağlanırken, özel beslenme ürünlerinin ve aminoasit desteğinin uygulanamayacağı süre için alternatif yol önceden belirlenmelidir. Anestezi tekniği ve analjezi planı, erken

derlenmeyi ve hastaya özgü enteral beslenmeye dönüşü desteklemelidir. [24]

Akut dekompansasyonda yeterli enerji sunumuna ek olarak dallı zincirli aminoasit içermeyen özel aminoasit karışımlarıyla protein sentezi desteklenir. Tedavi sırasında izolösin ve valin eksikliği gelişmesi anabolizmayı sınırlayabileceğinden, bu aminoasitler plazma düzeylerine göre ayrıca verilebilir. Sıvı yönetiminde aşırı sıvı yükünden, hiponatremiden ve hipoozmolar çözeltilerden kaçınılmalıdır. Hızla ilerleyen nörolojik bulgular veya ağır lösin yüksekliğinde ekstrakorporeal uzaklaştırma değerlendirilirken, yeniden birikimi önlemek amacıyla anabolik beslenme tedavisi sürdürülmelidir. [23]

Postoperatif izlemde bilinç düzeyi, glukoz, elektrolitler ve gerektiğinde plazma aminoasitleri birlikte değerlendirilmelidir. Beklenmeyen uyanma gecikmesi veya yeni nörolojik bulgular metabolik dekompansasyon açısından araştırılmalıdır. Dekstroz desteği, hastanın kendi beslenme düzenini yeterli miktarda sürdürebildiği doğrulanıncaya kadar devam etmelidir. [1,24]

Klasik homosistinüri

Klasik homosistinüri, sistatyonin β-sentaz eksikliğine bağlı olarak homosisteinin transsülfürasyon yoluyla metabolizmasının bozulduğu bir hastalıktır. Ektopia lentis, iskelet anomalileri ve nörolojik bulgulara arteriyel veya venöz tromboemboli eşlik edebilir. Daha hafif olgularda ilk belirti erişkin dönemde tromboz olabilir. Perioperatif yönetimde öncelik, tromboembolik riskin azaltılmasıdır. [25]

Elektif cerrahi öncesinde plazma total homosistein düzeyi, önceki trombotik olaylar ve tedaviye uyum değerlendirilerek metabolik kontrol iyileştirilmelidir. Hastaya özgü homosistein düşürücü tedavi ve beslenme düzeninin devamlılığı planlanmalıdır. Perioperatif dehidratasyon

önlenmeli; uygun mekanik tromboprofilaksi ve erken mobilizasyon sağlanmalıdır. Uzamış immobilizasyon beklenen hastalarda düşük molekül ağırlıklı heparin profilaksisi önerilmektedir. [25]

Nitröz oksit, kobalamini inaktive ederek metiyonin sentazı inhibe eder ve homosistein düzeyini yükseltebilir; bu nedenle kullanılmamalıdır. Postoperatif dönemde hidrasyon, mobilizasyon ve tromboprofilaksi planı sürdürülmelidir. [25]

5. AKUT HEPATİK PORFİRİLER

Akut hepatik porfiriler, hem biyosentezindeki enzim kusurlarına bağlı gelişen ve nörovisseral ataklarla seyreden kalıtsal hastalıklardır. Bu grupta akut intermittan porfiri, herediter koproporfiri, variegata porfiri ve nadir görülen δ-aminolevulinik asit dehidrataz eksikliği porfirisi yer alır. Atak sırasında şiddetli karın ağrısına otonom disfonksiyon, hiponatremi, nöropsikiyatrik belirtiler ve motor nöropati eşlik edebilir. [26]

Perioperatif değerlendirme ve hazırlık. Perioperatif değerlendirmede önceki atakların sıklığı, son atağın zamanı, bilinen tetikleyiciler ve mevcut nörolojik bulgular sorgulanmalıdır. Aktif hastalığı bulunan, yakın zamanda atak geçirmiş veya tekrarlayan atakları olan hastalarda, perioperatif yönetimin planlanması için porfiri konusunda deneyimli bir uzmana danışılmalıdır. Bu değerlendirmede ilaç seçimi, beslenme ve sıvı desteği, postoperatif izlem gereksinimi ve akut atak gelişmesi halinde uygulanacak tedavi planlanmalıdır. Akut atak gelişmeyen kutanöz porfirilerde, akut hepatik porfirilere özgü porfirinojenik ilaç kısıtlamaları aynı şekilde uygulanmaz. [27]

Açlık süresi gereksiz yere uzatılmamalı; uygun hastalarda, aspirasyon riski ve geçerli açlık önerileri gözetilerek

karbonhidrat içeren berrak sıvılara izin verilmelidir. Oral alımın geciktiği durumlarda glukoz desteği sağlanırken sodyum ve sıvı dengesi korunmalıdır. Özellikle atak sırasında elektrolit içermeyen glukoz çözeltilerinin fazla verilmesi hiponatremiyi ağırlaştırabilir. Postoperatif beslenmenin yeniden başlatılması, yeterli analjezi ve bulantı-kusmanın kontrolü yönetimin temel bileşenleridir. [27]

Anestezik ilaç ve teknik seçimi. Propofol, indüksiyonda kullanılabilecek ajanlar arasındadır. Roküronyum, remifentanil, morfin ve ondansetron da Birleşik Krallık Porfiri İlaç Bilgi Servisinin (UKPMIS) 2026 güvenli ilaç listesinde yer almaktadır. Bununla birlikte, listede propofolün sürekli kullanımına ilişkin klinik güvenliğin değerlendirilmediği belirtilmektedir; indüksiyondaki uygunluk, uzamış infüzyon için aynı kanıt düzeyini ifade etmez. Perioperatif kullanılacak bütün ilaçlar güncel porfiri ilaç kaynaklarından kontrol edilmeli; listede bulunmayan bir ajan doğrudan kontrendike kabul edilmeden ayrıntılı ilaç değerlendirmesine başvurulmalıdır. [28]

Sevofluran anestezi idamesinde kullanılabilir; tiyopental, etomidat ve ketaminden porfirinojenik risk nedeniyle kaçınılmalıdır. Uygun hastalarda nöroaksiyel anestezi ve periferik sinir blokları uygulanabilir. Yaşamı tehdit eden acil durumlarda, uygun alternatifi bulunmayan ve yaşamsal gereklilik taşıyan bir ilacın kullanımı yalnızca porfirinojenik potansiyeli nedeniyle engellenmemelidir. [27]

Perioperatif atağın tanınması ve yönetimi. Açıklanamayan şiddetli karın ağrısına taşikardi, hipertansiyon, hiponatremi veya yeni gelişen kas güçsüzlüğünün eşlik etmesi akut atağı düşündürmelidir. Tanısal değerlendirmede spot idrarda δ-aminolevulinik asit, porfobilinojen ve kreatinin ölçülür; yalnızca idrar porfirinlerinin ölçülmesi yeterli değildir. δ-Aminolevulinik asit dehidrataz eksikliği porfirisinde porfobilinojen

yükselmeyebileceği dikkate alınmalıdır. Hastaneye yatış gerektiren şiddetli ataklarda intravenöz hemin tedavisi endikedir. İdrar örneği tedavi öncesinde alınmalı; porfiri tanısı doğrulanmış hastada ağır ve akut atakla uyumlu klinik tablo varsa tedavi, laboratuvar sonucu beklenerek geciktirilmemelidir. Karbonhidrat desteği, şiddetli atakta hemin tedavisinin yerini tutmaz. [26]

Cerrahi komplikasyonlar eş zamanlı olarak araştırılmalıdır. İlerleyici motor nöropati, bulber tutulum veya solunum kası güçsüzlüğü gelişmesi yoğun bakım izlemini ve gerektiğinde mekanik ventilasyonu gerektirir. [27]

6. LİZOZOMAL DEPO HASTALIKLARI

6.1. Mukopolisakkaridozlar

Mukopolisakkaridozlar (MPS), glikozaminoglikanların lizozomal yıkımında görevli enzimlerin eksikliği sonucunda gelişen, ilerleyici ve çok sistemli hastalıklardır. Hava yolu dokularındaki birikim, iskelet deformiteleri ve kardiyopulmoner tutulum perioperatif değerlendirmede önem taşır. Özellikle MPS IVA'da (Morquio A sendromu) servikal instabilite ve spinal kord basısı, hava yolu yönetimi ve cerrahi pozisyonlandırma sırasında dikkate alınmalıdır. [29]

Perioperatif değerlendirme ve hazırlık. Hastalığın güncel organ tutulumunun ve tedavi durumunun değerlendirilmesi için metabolizma hastalıkları uzmanına danışılmalıdır. Hava yolu değerlendirmesi, üst hava yolu muayenesinin yanı sıra trakeal daralma ve deformite olasılığını da kapsamalıdır. Gerektiğinde kulak burun boğaz hastalıkları uzmanına danışılarak fleksibl endoskopik inceleme ve uygun görüntüleme yöntemlerinden yararlanılmalıdır. Kardiyak değerlendirmede elektrokardiyografi ve ekokardiyografi bulguları gözden geçirilmeli; servikal instabilite veya kord basısı şüphesinde ilgili uzmanlık dalının

değerlendirmesi ve güncel görüntüleme bulguları anestezi planına dahil edilmelidir. [29,30]

Hava yolu ve anestezi yönetimi. Makroglossi, adenotonsiller hipertrofi, ağız açıklığında kısıtlılık, kısa boyun ve subglottik daralma, maske ventilasyonunu ve trakeal entübasyonu güçleştirebilir. Sedatif premedikasyon, üst hava yolu obstrüksiyonunu artırabileceğinden uygun monitörizasyon altında dikkatle uygulanmalıdır. Özellikle belirgin hava yolu tutulumu bulunan hastalarda, entübasyon tamamlanıncaya kadar spontan solunumun korunmasını sağlayan bir yaklaşım değerlendirilmelidir. Daralmış hava yolu nedeniyle beklenenden küçük çaplı endotrakeal tüpler hazır bulundurulmalıdır. [30]

MPS IVA'da entübasyon, pozisyonlandırma ve ekstübasyon sırasında servikal omurga nötral konumda korunmalıdır. Videolaringoskopi veya fleksibl bronkoskopi, boyun hareketini sınırlayan hava yolu stratejisinin parçası olarak kullanılabilir. Spinal kord perfüzyonunu bozabilecek hipotansiyondan kaçınılmalıdır. Periferik sinir blokları uygun girişimlerde değerlendirilebilir; ancak nöroaksiyel teknikler aynı kapsamda ele alınmamalıdır. MPS IVA uzlaşı önerileri, bildirilen spinal kord iskemisi komplikasyonları nedeniyle epidural anesteziyi önermemektedir. [29]

MPS III'te (Sanfilippo sendromu) nörobilişsel gerileme ve davranış bozuklukları perioperatif hazırlığı etkileyebilir. Bakım veren kişinin desteği ve uyaranların azaltıldığı bir ortam, indüksiyon ve derlenme sürecini kolaylaştırabilir. Hava yolu sorunları diğer bazı MPS tiplerine göre daha seyrek görülse de ciddi obstrüksiyon gelişebilir. Bu nedenle görüntüleme gibi kısa işlemler için uygulanan sedasyon da zor hava yoluna müdahale edilebilecek koşullarda gerçekleştirilmelidir. Antiepileptik tedavi, kontrendikasyon bulunmadıkça açlık kurallarıyla uyumlu biçimde sürdürülmelidir. [31]

Ekstübasyon ve postoperatif izlem. Ekstübasyon, gerektiğinde yeniden entübasyon yapabilecek deneyimli bir anestezist tarafından, uygun ekipman ve destek hazırken gerçekleştirilmelidir. Belirgin hava yolu ödemi veya yetersiz solunum fonksiyonu varsa ekstübasyon ertelenerek mekanik ventilasyona devam edilmesi gerekebilir. Yoğun bakım gereksinimi; hava yolu tutulumu, kardiyopulmoner durum ve girişimin özelliklerine göre belirlenmelidir. Postoperatif obstrüksiyon veya hipoventilasyon gelişebilecek hastalarda sürekli solunumsal izlem ve gerektiğinde noninvaziv ventilasyon desteği sağlanmalıdır. [29,30]

6.2. Gaucher ve Fabry Hastalıklarında Organ Tutulumuna Yönelik Yaklaşım

Gaucher hastalığı. Glukoserebrosidaz eksikliğine bağlı gelişen Gaucher hastalığında hepatosplenomegali, anemi, trombositopeni ve kemik tutulumu ön plandadır; nöropatik fenotiplerde nörolojik bulgular da eşlik eder. Anestezi açısından kanama eğilimi, pulmoner tutulum ve hastalığa özgü tedavilerin ilaç etkileşimleri değerlendirilmelidir. [32]

Preoperatif değerlendirmede kanama öyküsü, tam kan sayımı ve koagülasyon testleri birlikte ele alınmalıdır. Kanama eğilimi yalnızca trombositopeniden kaynaklanmayabilir; trombosit işlev bozukluğu ve koagülasyon faktörü eksiklikleri de değerlendirmeyi etkiler. Klinik kanama bulguları veya laboratuvar anormalliği bulunan hastalarda hematoloji uzmanına danışılarak ileri inceleme ve perioperatif hemostaz planı belirlenmelidir. Nöroaksiyel anestezi kararı, trombosit sayısının yanı sıra hemostatik değerlendirmenin bütünü dikkate alınarak verilmelidir. [32]

Pulmoner tutulum veya pulmoner hipertansiyon varlığında solunum ve dolaşım rezervi değerlendirilmelidir. Nörolojik tutulumlu hastalarda disfaji ve epilepsi

sorgulanmalıdır. Anestezik teknik, bu bulgular ve girişimin özelliklerine göre seçilmelidir. Substrat azaltıcı tedavi olarak eliglustat kullanan hastalarda CYP2D6 ve CYP3A4 üzerinden gelişebilecek etkileşimler önemlidir. Perioperatif ilaçlar bu açıdan gözden geçirilmeli; tedaviye ara verilmesi ve yeniden başlanması, hastayı izleyen uzmana danışılarak planlanmalıdır. Kanama riski bulunan hastalarda postoperatif analjezi düzenlenirken nonsteroid antiinflamatuvar ilaçların hemostaz üzerindeki etkileri de dikkate alınmalıdır. [32]

Fabry hastalığı. Fabry hastalığı, α-galaktozidaz A aktivitesindeki azalmaya bağlı glikosfingolipid birikimiyle seyreden, X kromozomuna bağlı kalıtsal bir hastalıktır. Kardiyak, renal ve serebrovasküler tutulum klinik seyri belirler. [33]

Preoperatif değerlendirmede sol ventrikül hipertrofisi, ventrikül fonksiyon bozukluğu ve ileti bozuklukları araştırılmalı; elektrokardiyografi ve ekokardiyografi bulguları gözden geçirilmelidir. Böbrek fonksiyonları, elektrolitler ve geçirilmiş serebrovasküler olaylar değerlendirilmelidir. Belirgin organ tutulumu veya yeni klinik bulgu saptandığında, perioperatif tedavinin düzenlenmesi için ilgili uzmanlık dalına danışılmalıdır. [34]

Anestezik ilaçların seçimi ve dozları kardiyopulmoner durum ve böbrek fonksiyonlarına göre düzenlenmelidir. Özellikle renal eliminasyona bağımlı ilaçların etki süresinin uzayabileceği dikkate alınmalıdır. Sıvı ve kan basıncı yönetimi, mevcut kardiyak ve renal işlev bozukluğunun derecesine göre bireyselleştirilmeli; ileri monitörizasyon gereksinimi cerrahi girişimin özellikleriyle birlikte değerlendirilmelidir. [34]

Rejyonal anestezi planlanan hastalarda mevcut duyu kusuru, parestezi ve nöropatik ağrı işlem öncesinde kaydedilmelidir. Girişim yerindeki anjiyokeratomlar ve diğer vasküler lezyonlar değerlendirilerek uygun iğne giriş yeri

seçilmelidir. Kronik nöropatik ağrı ve kullanılan analjezikler, postoperatif ağrı tedavisi planına dahil edilmelidir. Enzim replasman tedavisi, perioperatif dönemde olağan tedavi programına uygun biçimde sürdürülmelidir. [34]

7. METAL METABOLİZMASI BOZUKLUKLARI

Wilson hastalığı. Wilson hastalığı, bakır metabolizmasındaki bozukluğa bağlı olarak başta karaciğer ve santral sinir sistemi olmak üzere farklı organların etkilendiği otozomal resesif bir hastalıktır. Klinik görünüm asemptomatik karaciğer enzim yüksekliğinden siroz ve akut karaciğer yetmezliğine kadar değişebilir; nörolojik tutulumda tremor, distoni, dizartri ve disfaji görülebilir. Perioperatif değerlendirmede karaciğer hastalığının şiddeti ile nörolojik işlev kaybı birlikte ele alınmalıdır. [35]

Disfaji ve salya kontrolünde güçlük bulunan hastalarda yutma işlevi değerlendirilmelidir. Klinik bulguların yeterli olmadığı durumlarda videofloroskopik veya endoskopik yutma değerlendirmesinden yararlanılabilir. Yutma bozukluğunun derecesi, aspirasyon riskinin değerlendirilmesi ve postoperatif beslenmenin planlanması açısından önem taşır. [35]

Sirozu bulunan erişkinlerde, özellikle elektif abdominal cerrahi öncesinde asit, hepatik ensefalopati, portal hipertansiyon ve böbrek işlev bozukluğu değerlendirilerek gastroenteroloji uzmanına danışılmalıdır. Anestezi sırasında hepatik perfüzyon korunmalı ve sıvı yüklenmesinden kaçınılmalıdır. Karaciğer işlev bozukluğunda ilaçların eliminasyonu uzayabileceğinden dozlar klinik yanıta göre titre edilmeli; aktif hepatik ensefalopati varlığında benzodiazepinlerden kaçınılmalıdır. Hepatik eliminasyona bağımlı olmayan atraküryum veya sisatraküryum nöromüsküler blok için uygun seçeneklerdir; blok monitörizasyonla izlenmelidir. [36]

Sirozda uzamış INR, kanama riskini tek başına yansıtmaz. Yalnızca INR'yi normalleştirmek amacıyla profilaktik taze donmuş plazma verilmesi önerilmez. Hemostaz yönetimi; klinik kanama, trombosit ve fibrinojen düzeyleri ile girişimin kanama riski birlikte değerlendirilerek düzenlenmelidir. Nöroaksiyel tekniklerin uygunluğu ayrıca değerlendirilmelidir. EASL'nin sirozlu hastalarda abdominal cerrahiye ilişkin kılavuzu, özellikle Child–Pugh B veya C sirozda epidural kateter uygulamasından hematom riski nedeniyle kaçınılmasını önermektedir. [36]

Kalıtsal hemokromatoz. Kalıtsal hemokromatoz, demir homeostazındaki bozukluk sonucunda ilerleyici demir yüklenmesiyle seyreden bir hastalıktır. Karaciğer fibrozisi ve sirozun yanı sıra kardiyak tutulum ve diyabet gelişebilir. Perioperatif değerlendirmede demir yükünü gösteren biyokimyasal ölçümler, mevcut organ hasarının değerlendirilmesiyle birlikte yorumlanmalıdır. [37]

Kardiyak tutulum açısından kalp yetersizliği belirtileri, aritmiler ve ileti bozuklukları araştırılmalıdır. Şiddetli demir yüklenmesine eşlik eden kardiyak belirtiler veya bulgular varsa kardiyoloji uzmanına danışılmalı; miyokardiyal demir birikiminin değerlendirilmesinde kardiyak manyetik rezonans görüntülemeden yararlanılmalıdır. Eşlik eden diyabet ve karaciğer fibrozisinin derecesi de tedavi planını etkiler. [37]

Flebotomi uygulanan hastalarda güncel hemoglobin düzeyi ve tedavi toleransı gözden geçirilmelidir. Anemi gelişmişse nedeni araştırılmalı ve flebotomi programı hastayı izleyen uzmanla yeniden değerlendirilmelidir. [37] Anestezi sırasında sıvı ve kan basıncı yönetimi mevcut organ işlevlerine göre düzenlenmeli; siroz gelişmiş hastalarda hepatik perfüzyonun korunması ve sıvı yüklenmesinin önlenmesi esas alınmalıdır. [36]

Tablo 1. Kalıtsal metabolik hastalıklarda anestezi yönetimini belirleyen başlıca riskler ve perioperatif öncelikler

Hastalık veya hastalık grubu	Başlıca perioperatif risk	Anestezi yönetiminde öncelikli yaklaşım
Glikojen depo hastalığı tip I	Açlık hipoglisemisi ve laktik asidoz	Beslenmenin kesildiği dönem için intravenöz glukoz planlanmalı; glukoz, laktat ve asit–baz dengesi izlenmelidir. Glukoz desteği yeterli beslenme sağlanıncaya kadar sürdürülmelidir.
Kas tutulumu bulunan glikojen depo hastalıkları	Miyopati, rabdomiyoliz; alt tipe göre kardiyak ve solunumsal tutulum	Kas güçsüzlüğü ve organ tutulumu değerlendirilmelidir. Süksinilkolinden kaçınılmalı; nöromüsküler blok ve derlenme izlenmelidir. Rabdomiyoliz riski hastalık alt tipine göre ele alınmalıdır.
Pompe hastalığı	Solunum kası güçsüzlüğü; özellikle infantil formda hipertrofik kardiyomiyopati	Kardiyak değerlendirme ve solunumsal rezerv birlikte ele alınmalıdır. Ekstübasyon, mevcut ventilasyon gereksinimi ve kas gücü dikkate alınarak planlanmalı; gerektiğinde postoperatif ventilasyon desteği sağlanmalıdır.
Yağ asidi oksidasyon bozuklukları	Katabolizmayla tetiklenen hipoglisemi, rabdomiyoliz; alt tipe göre kardiyomiyopati ve aritmi	Açlık sınırlandırılmalı ve tanıya uygun glukoz desteği sağlanmalıdır. Kardiyak tutulum ve rabdomiyoliz değerlendirilmelidir. Uygun alternatif varsa propofolden, özellikle idame infüzyonundan kaçınılması önerilir.
Mitokondriyal hastalıklar	Enerji yetersizliği, laktat artışı, miyopati ve çoklu organ tutulumu	Katabolizma ve sıcaklık değişiklikleri sınırlandırılmalı; glukoz desteği, pirüvat metabolizması bozukluğu ve ketojenik diyet gibi istisnalar gözetilerek düzenlenmelidir. Propofolün anestezi idamesinde kullanımından kaçınılması önerilir. POLG ilişkili hastalıkta valproat kontrendikedir.
Üre döngüsü bozuklukları	Hiperamonyemi ve ensefalopati	Açlık döneminde yeterli enerji sağlanmalı; yeni nörolojik bulgularda amonyak ölçülmelidir. Hiperamonyemide hastalığa özgü tedavi ve gerektiğinde ekstrakorporeal uzaklaştırma hazırlığı eş zamanlı yürütülmelidir.
Metilmalonik ve propiyonik asidemi	Metabolik asidoz, hiperamonyemi ve katabolik dekompansasyon; renal veya kardiyak tutulum	Glukoz, asit–baz dengesi, laktat ve amonyak izlenmelidir. Metilmalonik asidemide böbrek fonksiyonları; propiyonik asidemide kardiyomiyopati ve QT uzaması özellikle değerlendirilmelidir.Metilmalonik asidemide nitröz oksitten kaçınılmalıdır.
Glutarik asidüri tip 1	Katabolik dönemlerde akut nörolojik hasar	Perioperatif açlık için hastalığa özgü acil beslenme planı uygulanmalıdır. Enerji desteği, geçici doğal protein düzenlemesi ve karnitin tedavisi metabolizma hastalıkları uzmanına danışılarak planlanmalıdır.
Akçaağaç şurubu idrar hastalığı	Lösin artışı, ensefalopati ve serebral ödem	Katabolizma önlenmeli; dekompansasyonda plazma aminoasitleri izlenerek dallı zincirli aminoasit içermeyen beslenme ve gerekli aminoasit desteği düzenlenmelidir. Sıvı ve elektrolit yönetiminde serebral ödem riski gözetilmelidir.
Klasik homosistinüri — CBS eksikliği	Arteriyel ve venöz tromboemboli	Dehidratasyon ve uzamış immobilizasyondan kaçınılmalıdır. Tromboprofilaksi bireysel risklere göre düzenlenmeli; nitröz oksit kullanılmamalıdır.

Hastalık veya hastalık grubu	Başlıca perioperatif risk	Anestezi yönetiminde öncelikli yaklaşım
Akut hepatik porfiriler	Porfirinojenik ilaçlar ve enerji yetersizliğiyle tetiklenen nörovisseral atak	İlaçlar güncel porfiri güvenlik kaynaklarından kontrol edilmelidir. Yakın zamanda atak geçiren veya aktif hastalığı bulunan hastalarda porfiri konusunda deneyimli bir uzmana danışılmalı; ağır atakta intravenöz hemin tedavisi geciktirilmemelidir.
Mukopolisakkaridozlar	Zor ventilasyon ve entübasyon, servikal instabilite veya kord basısı, postoperatif hava yolu obstrüksiyonu	Hava yolu, servikal omurga ve kardiyopulmoner tutulum değerlendirilmelidir. Entübasyon ve yeniden entübasyon planları hazırlanmalı; riskli hastalarda boyun nötral konumda korunmalıdır. Ekstübasyon ve postoperatif izlem önceden planlanmalıdır.
Gaucher hastalığı	Trombositopeni veya hemostaz bozukluğu; pulmoner tutulum ve ilaç etkileşimleri	Kanama öyküsü ve laboratuvar bulguları birlikte değerlendirilmelidir. Gerektiğinde hematoloji uzmanına danışılmalı; eliglustat kullanan hastalarda perioperatif ilaç etkileşimleri gözden geçirilmelidir.
Fabry hastalığı	Kardiyomiyopati, ileti bozukluğu, böbrek hastalığı ve serebrovasküler tutulum	Kardiyak ve renal durum değerlendirilerek ilaç dozları, sıvı yönetimi ve monitörizasyon düzenlenmelidir. Rejyonal anestezi öncesinde mevcut nörolojik bulgular kaydedilmelidir.
Wilson hastalığı	Karaciğer işlev bozukluğu, nörolojik tutulum ve disfaji	Hepatik hastalık şiddeti ve yutma işlevi değerlendirilmelidir. Sirozu bulunan erişkinlerde ilaç titrasyonu, hemostaz ve dolaşım yönetimi karaciğer hastalığının derecesine göre düzenlenmelidir.
Kalıtsal hemokromatoz	Kardiyak demir birikimi, karaciğer fibrozisi veya siroz ve diyabet	Mevcut organ hasarı değerlendirilmelidir. Kardiyak bulgularda ileri inceleme planlanmalı; flebotomi uygulanan hastalarda güncel hemoglobin düzeyi gözden geçirilmelidir.

Kısaltmalar: CBS, sistatyonin β-sentaz; POLG, DNA polimeraz gama geni. Not: Perioperatif beslenme veya hastalığa özgü tedavinin düzenlenmesi gereken durumlarda metabolizma hastalıkları uzmanına danışılmalıdır. Organ tutulumuna yönelik değerlendirmelerde ilgili uzmanlık dalları sürece dahil edilmelidir. Glukoz, protein, lipid ve karnitin uygulamaları hastalığa özgü olarak planlanmalıdır.

8. PERİOPERATİF METABOLİK DEKOMPANSASYONUN TANINMASI VE İLK YAKLAŞIM

Klinik şüphe ve erken değerlendirme. Kalıtsal metabolik hastalığı bulunan hastalarda perioperatif bilinç değişikliği, tekrarlayan kusma, nöbet veya açıklanamayan asit–baz bozukluğu metabolik dekompansasyon açısından değerlendirilmelidir. Özellikle üre döngüsü bozukluklarında nörolojik kötüleşme hiperamonyeminin belirtisi olabilir; organik asidemilerde ise artmış anyon açıklı metabolik asidoz, ketozis ve hiperamonyemi birlikte görülebilir. Bulgular, hastanın bilinen

tanısı ve önceki dekompansasyonlarının özellikleriyle birlikte yorumlanmalıdır. [18,19,21,38]

Metabolik dekompansasyon şüphesinde başlangıç incelemeleri kan glukozu, kan gazı, elektrolitler ve laktatı kapsamalı; hiperamonyemi riski veya açıklanamayan nörolojik kötüleşme varlığında amonyak gecikmeden ölçülmelidir. Klinik tabloya göre ketonlar ve hastalığa özgü metabolik incelemeler eklenmelidir. Amonyak örneği uygun koşullarda alınarak gecikmeden laboratuvara ulaştırılmalıdır. Klinik durumla uyumsuz bir sonuçta örnekleme hatası araştırılmalı; ancak belirgin nörolojik bozulma ve hiperamonyemi varlığında tedavi geciktirilmemelidir. [3,18,21,38]

Stabilizasyon ve katabolizmanın önlenmesi. Hava yolu, ventilasyon ve dolaşım desteği sağlanırken metabolizma hastalıkları uzmanına acilen danışılmalıdır. Bilinen tanısı bulunan hastanın önceden düzenlenmiş acil tedavi planı uygulanmalı; enfeksiyon ve yetersiz enerji alımı gibi tetikleyiciler araştırılmalıdır. Ağır hiperamonyemide metabolik tedavi, yoğun bakım desteği ve gerektiğinde ekstrakorporeal amonyak uzaklaştırılmasına yönelik hazırlık eş zamanlı yürütülmelidir. [18,19,38]

Üre döngüsü bozuklukları ve organik asidemilerde katabolizmayı baskılamak amacıyla yeterli enerji desteği sağlanmalıdır. İntravenöz glukoz tedavisi, kan glukozu ve metabolik yanıt izlenerek düzenlenmelidir. Metilmalonik ve propiyonik asidemide aşırı glukoz verilmesi laktat artışıyla ilişkili olabileceğinden, glukoz desteği artırılırken asit–baz dengesi ve laktat seyri de değerlendirilmelidir. Protein alımının geçici azaltılması veya kesilmesi, tanıya ve atağın şiddetine göre planlanmalı; uzun süreli proteinsiz beslenmenin katabolizmayı sürdürebileceği dikkate alınarak protein yeniden başlanması

metabolizma hastalıkları uzmanıyla birlikte düzenlenmelidir. [19,21]

Hastalığa özgü tedavi ve izlem. Hiperamonyemide ilaç seçimi altta yatan bozukluğa göre yapılmalıdır. Üre döngüsü bozukluklarında kullanılan azot uzaklaştırıcı tedaviler, organik asidemilere aynı biçimde uygulanmamalıdır. Örneğin metilmalonik ve propiyonik asidemide sodyum fenilbütiratın birincil seçenek olarak kullanılması önerilmemektedir. [21]

Ağır veya hızla ilerleyen hiperamonyemide, özellikle bilinç bozukluğu ya da nöbet varlığında, nefroloji ve yoğun bakım ekipleri erken dönemde sürece dahil edilmelidir. Ekstrakorporeal tedavi kararı; amonyak düzeyi, yükselme hızı, nörolojik bulgular ve başlangıç tedavisine yanıt birlikte değerlendirilerek verilmelidir. Seri ölçümlerle biyokimyasal yanıt izlenmeli; amonyak uzaklaştırılırken yeniden birikimi önlemek için enerji desteği ve hastalığa özgü tedavi sürdürülmelidir. [18,19,38]

9. SONUÇ

Kalıtsal metabolik hastalıklarda anestezi yönetimi, hastalığın metabolik özellikleri ile mevcut organ tutulumunun perioperatif risklere yansıtılmasını gerektirir. Katabolizmaya duyarlı hastalarda açlık döneminin planlanması, yeterli enerji sunumu ve hastalığa özgü tedavinin sürekliliği önceliklidir. Hava yolu, kardiyopulmoner sistem ve nöromüsküler işlevlerdeki etkilenme ise anestezi tekniğini, ilaç seçimini ve postoperatif destek gereksinimini belirler.

Perioperatif beslenme ve metabolik tedavinin düzenlenmesi gereken durumlarda metabolizma hastalıkları uzmanına danışılmalı; belirgin organ tutulumu bulunan hastalarda ilgili uzmanlık dallarıyla birlikte bakım planı

oluşturulmalıdır. Bu plan, uygulanacak sıvı ve enerji desteğinin yanı sıra izlenecek metabolik göstergeleri, tedavi kesintilerinin nasıl önleneceğini ve dekompansasyon geliştiğinde başvurulacak tedavi olanaklarını içermelidir.

Postoperatif bakımın kapsamı, metabolik stabilite, yeterli beslenmenin yeniden sağlanması, hava yolunun korunması ve ventilasyon yeterliliği birlikte değerlendirilerek belirlenmelidir. Beklenmeyen derlenme gecikmesi veya yeni nörolojik bulgular ortaya çıktığında, sık görülen perioperatif nedenlerle birlikte hastalığa özgü metabolik komplikasyonlar da gecikmeden araştırılmalıdır. Preoperatif hazırlıkta belirlenen metabolik ve solunumsal gereksinimlerin ameliyat sonrası dönemde de karşılanması, bakımın sürekliliğinin temelini oluşturur.

KAYNAKÇA

1. Kloesel, B., & Holzman, R. S. (2017). Anesthetic management of patients with inborn errors of metabolism. *Anesthesia & Analgesia, 125*(3), 822–836. doi:10.1213/ANE.0000000000001689

2. Sutton, V. R. (2026, July 26). *Inborn errors of metabolism: Epidemiology, pathogenesis, and clinical features*. UpToDate. Retrieved September 24, 2026.

3. Sutton, V. R. (2026, March 12). *Inborn errors of metabolism associated with metabolic emergencies: Presentation, evaluation, and management*. UpToDate. Retrieved September 24, 2026.

4. Parikh, S., Goldstein, A., Koenig, M. K., Scaglia, F., Enns, G. M., Saneto, R., ... Cohen, B. H. (2015). Diagnosis and management of mitochondrial disease: A consensus statement from the Mitochondrial Medicine Society. *Genetics in Medicine, 17*(9), 689–701. doi:10.1038/gim.2014.177

5. McGregor, T. L., Berry, S. A., Dipple, K. M., Hamid, R., & Council on Genetics. (2021). Management principles for acute illness in patients with medium-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency. *Pediatrics, 147*(1), e2020040303. doi:10.1542/peds.2020-040303

6. Kishnani, P. S., Austin, S. L., Abdenur, J. E., Arn, P., Bali, D. S., Boney, A., ... Young, S. P. (2014). Diagnosis and management of glycogen storage disease type I: A practice guideline of the American College of Medical Genetics and Genomics. *Genetics in Medicine, 16*(11), e1. doi:10.1038/gim.2014.128

7. van den Bersselaar, L. R., Heytens, L., Silva, H. C. A., ... (2022). European Neuromuscular Centre consensus

statement on anaesthesia in patients with neuromuscular disorders. *European Journal of Neurology, 29*(12), 3486–3507. doi:10.1111/ene.15526

8. Thilen, S. R., Weigel, W. A., Todd, M. M., Dutton, R. P., Lien, C. A., ... American Society of Anesthesiologists Task Force on Neuromuscular Blockade. (2023). 2023 American Society of Anesthesiologists practice guidelines for monitoring and antagonism of neuromuscular blockade: A report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Neuromuscular Blockade. *Anesthesiology, 138*(1), 13–41. doi:10.1097/ALN.0000000000004379

9. Black, S. A., & Maxwell, L. G. (2026, April 20). *General anesthesia in infants and children: Agents and techniques*. UpToDate. Retrieved September 24, 2026.

10. Gümüş, E., & Özen, H. (2023). Glycogen storage diseases: An update. *World Journal of Gastroenterology, 29*(25), 3932–3963. doi:10.3748/wjg.v29.i25.3932

11. Grünert, S. C., Derks, T. G. J., Mundy, H., ... (2024). Treatment recommendations for glycogen storage disease type IB-associated neutropenia and neutrophil dysfunction with empagliflozin: Consensus from an international workshop. *Molecular Genetics and Metabolism, 141*, 108144. doi:10.1016/j.ymgme.2024.108144

12. Parenti, G., Fecarotta, S., Alagia, M., ... (2024). The European reference network for metabolic diseases (MetabERN) clinical pathway recommendations for Pompe disease (acid maltase deficiency, glycogen storage disease type II). *Orphanet Journal of Rare Diseases, 19*, 408. doi:10.1186/s13023-024-03373-w

13. Wicker, C., Cano, A., Decostre, V., ... (2023). French recommendations for the management of glycogen storage disease type III. *European Journal of Medical Research, 28*, 253. doi:10.1186/s40001-023-01212-5

14. Genetic Metabolic Dietitians International, & Southeast Regional Genetics Network. (2022, November). *VLCAD nutrition management guidelines* (Version 1.4). Retrieved September 27, 2026, from https://managementguidelines.net/guidelines.php/146/VLCAD%20Nutrition%20Guidelines/Version%201.4

15. Parikh, S., Goldstein, A., Karaa, A., Koenig, M. K., Chinnery, P. F., ... (2017). Patient care standards for primary mitochondrial disease: A consensus statement from the Mitochondrial Medicine Society. *Genetics in Medicine, 19*(12), 1380–1397. doi:10.1038/gim.2017.107

16. De Vries, M. C., Brown, D. A., Allen, M. E., ... (2020). Safety of drug use in patients with a primary mitochondrial disease: An international Delphi-based consensus. *Journal of Inherited Metabolic Disease, 43*(4), 800–818. doi:10.1002/jimd.12196

17. National Library of Medicine. (n.d.). *DailyMed: Valproic acid capsules, prescribing information*. Retrieved September 27, 2026, from https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=8bdbacb1-b38a-3282-e053-2a95a90af022

18. Häberle, J., Burlina, A., Chakrapani, A., Dixon, M., Karall, D., Lindner, M., ... MacDonald, A. (2019). Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders: First revision. *Journal of Inherited Metabolic Disease, 42*(6), 1192–1230. doi:10.1002/jimd.12100

19. Urea Cycle Disorders Consortium. (n.d.). *Treatment guidelines*. Retrieved September 27, 2026, from https://ucdc.rarediseasesnetwork.org/resources/researchers-clinicians/treatment-guidelines

20. Genetic Metabolic Dietitians International, & Medical Nutrition Therapy for Prevention, Emory University. (2026, April). *UCD nutrition management guidelines* (Version 1.3): Nutrition recommendations: Acute management. Retrieved October 4, 2026, from https://managementguidelines.net/guidelines.php/152/nr/132/detailed/UCD%20Nutrition%20Guidelines/Version%201.3/Nutrition%20Recommendations

21. Forny, P., Hörster, F., Ballhausen, D., Chakrapani, A., Chapman, K. A., Dionisi-Vici, C., ... Baumgartner, M. R. (2021). Guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic acidaemia and propionic acidaemia: First revision. *Journal of Inherited Metabolic Disease, 44*, 566–592. doi:10.1002/jimd.12370

22. Boy, N., Mühlhausen, C., Maier, E. M., ... (2023). Recommendations for diagnosing and managing individuals with glutaric aciduria type 1: Third revision. *Journal of Inherited Metabolic Disease, 46*(3), 482–519. doi:10.1002/jimd.12566

23. Servais, A., Abi-Wardé, M. T., Arnoux, J. B., ... (2026). Management of acute metabolic decompensation in maple syrup urine disease: Guidance based on international clinical practice. *Orphanet Journal of Rare Diseases, 21*, 279. doi:10.1186/s13023-026-04418-y

24. Griffiths, S., & Stuart, G. (2015, July). *Anaesthesia recommendations for patients suffering from maple syrup urine disease*. OrphanAnesthesia. Retrieved October 4, 2026, from https://www.orphananesthesia.eu/docman-

de/rare-diseases/eng/published-recommendations/maple-syrup-urine-disease/216-maple-syrup-urine-disease/file.html

25. Morris, A. A. M., Kožich, V., Santra, S., Andria, G., Ben-Omran, T. I., Chakrapani, A. B., ... Zschocke, J. (2017). Guidelines for the diagnosis and management of cystathionine beta-synthase deficiency. *Journal of Inherited Metabolic Disease, 40*, 49–74. doi:10.1007/s10545-016-9979-0

26. Wang, B., Bonkovsky, H. L., Lim, J. K., & Balwani, M. (2023). AGA clinical practice update on diagnosis and management of acute hepatic porphyrias: Expert review. *Gastroenterology, 164*(3), 484–491. doi:10.1053/j.gastro.2022.11.034

27. Wilson-Baig, N., Badminton, M., & Schulenburg-Brand, D. (2021). Acute hepatic porphyria and anaesthesia: A practical approach to the prevention and management of acute neurovisceral attacks. *BJA Education, 21*(2), 66–74. doi:10.1016/j.bjae.2020.09.005

28. UK Porphyria Medicines Information Service, & Cardiff Porphyria Service. (2026). *2026 Porphyria safe list*. Welsh Medicines Advice Service. Retrieved September 24, 2026, from https://www.wmic.wales.nhs.uk/specialist-services/drugs-in-porphyria/

29. Akyol, M. U., Alden, T. D., Amartino, H., Ashworth, J., Belani, K., Berger, K. I., ... Hendriksz, C. J. (2019). Recommendations for the management of MPS IVA: Systematic evidence- and consensus-based guidance. *Orphanet Journal of Rare Diseases, 14*, 137. doi:10.1186/s13023-019-1074-9

30. Akyol, M. U., Alden, T. D., Amartino, H., Ashworth, J., Belani, K., Berger, K. I., ... Hendriksz, C. J. (2019). Recommendations for the management of MPS VI: Systematic evidence- and consensus-based guidance. *Orphanet Journal of Rare Diseases, 14*, 118. doi:10.1186/s13023-019-1080-y

31. Muschol, N., Giugliani, R., Jones, S. A., ... (2022). Sanfilippo syndrome: Consensus guidelines for clinical care. *Orphanet Journal of Rare Diseases, 17*, 391. doi:10.1186/s13023-022-02484-6

32. Tafelski, S. (2025, November). *Anesthesia recommendations for Gaucher's disease*. OrphanAnesthesia. Retrieved September 27, 2026, from https://www.orphananesthesia.eu/rare-diseases/published-guidelines/gaucher-disease/982-gaucher-disease-3/file.html

33. Linhart, A., Germain, D. P., Olivotto, I., Nicholls, K., Strotmann, J., Decramer, S., ... Wanner, C. (2020). An expert consensus document on the management of cardiovascular manifestations of Fabry disease. *European Journal of Heart Failure, 22*(7), 1076–1096. doi:10.1002/ejhf.1960

34. Gaik, C., & Wiesmann, T. (2025, February). *Anaesthesia recommendations for Fabry disease*. OrphanAnesthesia. Retrieved September 27, 2026, from https://www.orphananesthesia.eu/rare-diseases-2/recomendaciones-online/fabry-disease/1688-fabry-disease-3/file.html

35. European Association for the Study of the Liver. (2025). EASL-ERN clinical practice guidelines on Wilson's disease. *Journal of Hepatology, 82*(4), 690–728. doi:10.1016/j.jhep.2024.11.007

36. European Association for the Study of the Liver. (2025). EASL clinical practice guidelines on extrahepatic abdominal surgery in patients with cirrhosis and advanced chronic liver disease. *Journal of Hepatology, 83*(3), 768–789. doi:10.1016/j.jhep.2025.04.008

37. European Association for the Study of the Liver. (2022). EASL clinical practice guidelines on haemochromatosis. *Journal of Hepatology, 77*(2), 479–502. doi:10.1016/j.jhep.2022.03.033

38. Raina, R., Bedoyan, J. K., Lichter-Konecki, U., ... (2020). Consensus guidelines for management of hyperammonaemia in paediatric patients receiving continuous kidney replacement therapy. *Nature Reviews Nephrology, 16*(8), 471–482. doi:10.1038/s41581-020-0267-8.

KALITSAL METABOLİK HASTALIKLAR

Temel Bilimlerden Klinik ve Gebelik Yönetimine

yaz
yayınları

YAZ Yayınları
M.İhtisas OSB Mah. 4A Cad. No:3/3
İscehisar / AFYONKARAHİSAR
Tel : (0 531) 880 92 99
yazyayinlari@gmail.com • www.yazyayinlari.com

ISBN: 978-625-8926-57-6